

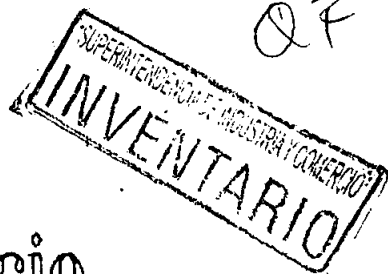


CSA220698

Organización y
Regulación CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-125886

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Noviembre de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125886- -00000-0000

Fecha: 2008-11-28 15:55:00 Dep: 2020 NUCLEACION I
Tra: 11 PATENTE I Y II Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 159**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD****PATENTE PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2008/000198****SOLICITUD DE:**

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: GLAXO GROUP LIMITEDDirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NNNacionalidad o Domicilio: BritánicaLugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/055188

Fecha

Mayo 29, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/138048

Fecha

Diciembre 6, 2007

6

Título (54) NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS**Clasificación Internacional (51)****Prioridad**

SI

☒

NO

☐**(33) País de Origen**EPEP**(32) Fecha**Mayo 31, 2006Marzo 8, 2007**(31) Número de Solicitud**06381025.307380072.4

9

Comprobante de pago No. 08-91,029Fecha Noviembre 21 de 2008

10

ANEXOS

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018.321



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Ley 4.17 del PCT



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

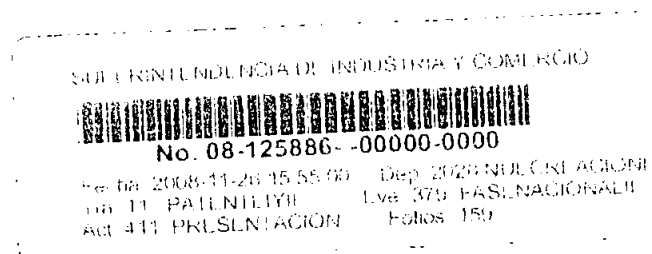
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/055188

1. **Jose Maria BUENO CALDERON,**
GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid,
Calle Doctor Severo Ochoa,
Tres Cantos, E-28760 Madrid
España
Nacionalidad: Española
2. **Jesus CHICHARRO GONZALO,**
GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid,
Calle Doctor Severo Ochoa,
Tres Cantos, E-28760 Madrid
España
Nacionalidad: Española
3. **Milagros LORENZO GARCIA,**
GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid,
Calle Doctor Severo Ochoa,
Tres Cantos, E-28760 Madrid
España
Nacionalidad: Española
4. **M Pilar MANZANO CHINCHON,**
GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid,
Calle Doctor Severo Ochoa,
Tres Cantos, E-28760 Madrid
España
Nacionalidad: Española



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

D OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,029
: NOVIEMBRE 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

ITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
E RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	11592416	21/11/2008	4,694,000.00

***** C O N C E P T O *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

NSABLE :

O DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Píña en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

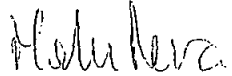
CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 70

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

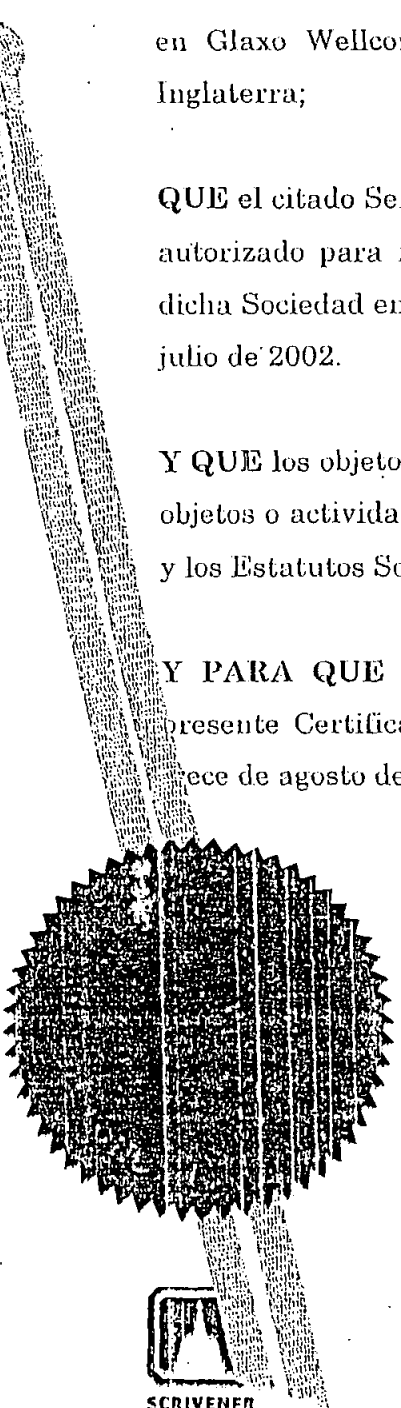
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**; cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



[Handwritten signature]

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana**

María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/EP2007/055188

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Jose Maria BUENO CALDERON; Jesus CHICHARRO GONZALO; Milagros LORENZO GARCIA and M Pilar MANZANO CHINCHON** to GlaxoSmithKline Investigacion y Desarrollo SL by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Investigacion y Desarrollo SL to Glaxo Group Limited dated 20 July 2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. PCT/EP2007/055188 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: _____

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

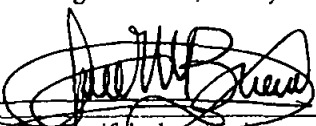
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Jose Maria BUENO CALDERON

Residence: Tres Cantos, Madrid, Spain
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Spanish

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

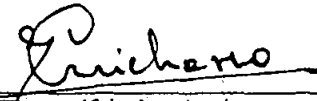
Date: July 13th, 2007
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Jesus CHICHARRO GONZALO

Residence: Tres Cantos, Madrid, Spain
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Spanish

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: July 16th, 2007
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Sheet No. 2

Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII" (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

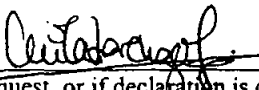
Name: Milagros LORENZO GARCIA

Residence: Tres Cantos, Madrid, Spain

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Spanish

Inventor's Signature: 

(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: July 13th, 2007

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

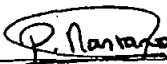
Name: M Pilar MANZANO CHINCHON

Residence: Tres Cantos, Madrid, Spain

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Spanish

Inventor's Signature: 

(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: July 16th, 2007

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 December 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/138048 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/68 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/055188

(22) International Filing Date: 29 May 2007 (29.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

06381025.3 31 May 2006 (31.05.2006) EP
07380072.4 8 March 2007 (08.03.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUENO CALDERON**, Jose Maria [ES/ES]; GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, Calle Doctor Severo Ochoa, Tres Cantos, E-28760 Madrid (ES). **CHICHARRO GONZALO**, Jesus [ES/ES]; GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, Calle Doctor Severo Ochoa, Tres Cantos, E-28760 Madrid (ES). **LORENZO GARCIA**, Milagros [ES/ES]; GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, Calle Doctor Severo Ochoa, Tres Cantos, E-28760 Madrid (ES). **MANZANO CHINCHON**, M Pilar [ES/ES]; GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, Calle Doctor Severo Ochoa, Tres Cantos, E-28760 Madrid (ES).

(74) Agents: **SARDHARWALA, Fatema** et al.; Glaxo Group Limited, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

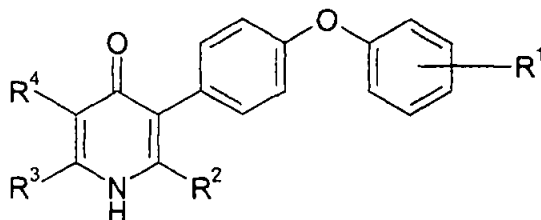
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: 4-pyridone (4-pyridinone) derivatives of Formula I and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, processes for their preparation, pharmaceutical formulations thereof and their use in chemotherapy of certain parasitic infections such as malaria, are provided.

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to heterocyclic compounds and their use in chemotherapy. More specifically, this invention is concerned with certain 4-pyridone (4-pyridinone) derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical formulations thereof and their use in chemotherapy of certain parasitic infections such as malaria, and in particular infection by *Plasmodium falciparum*.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Parasitic protozoal infections are responsible for a wide variety of diseases of medical and veterinary importance, including malaria in man and various coccidiosis in birds, fish and mammals. Many of the diseases are life-threatening to the host and cause considerable economic loss in animal husbandry, such as species of *Eimeria*, *Theileria*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* (such as *Toxoplasma brucei*, African sleeping sickness and *Toxoplasma cruzi*, Chagas disease) and *Plasmodium* (such as *Plasmodium falciparum*), and the Mastigophora such as species of *Leishmania* (such as *Leishmania donovani*). Another parasitic organism of increasing concern is *Pneumocystis carinii*, which can cause an often fatal pneumonia in immunodeficient or immunocompromised hosts, including those infected with HIV.

Malaria is one of the major disease problems of the developing world. The most virulent malaria-causing parasite in humans is the parasite *Plasmodium falciparum*, which is the cause of hundreds of millions of cases of malaria per annum, and is thought to cause over 1 million deaths each year, Breman, J. G., et al., (2001) Am. Trop. Med. Hyg. 64, 1-11. One problem encountered in the treatment of malaria is the build-up of resistance by the parasite to available drugs. Thus, there is a need to develop new antimalarial drugs.

A group of 3,5-dihalo-2,6-dialkyl-4-pyridinol derivatives (the tautomeric form of 4-pyridones) is described in US patent No. 3,206,358 as having anticoccidial activity.

European Patent Application No. 123239 discloses combinations of the aforementioned 4-pyridinol derivatives with antiprotozoal naphthoquinones, e.g. antimalarial naphthoquinones, in a potentiating ratio.

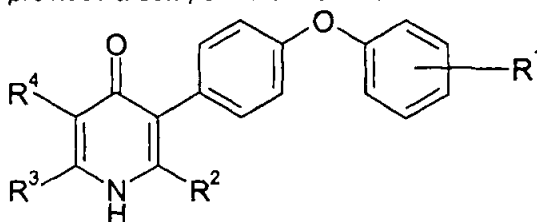
PCT Patent Application No. WO 91/13873 A1 discloses a class of 4-pyridone derivatives which exhibit activity against protozoa, in particular against the malarial parasite *Plasmodium falciparum*, and species of *Eimeria* as well as the parasitic organism *Pneumocystis carinii*. It has been found that compounds according to the present invention, generically disclosed in WO 91/13873 A1, and having a specific substitution pattern, exhibit improved properties over those compounds specifically disclosed in WO 91/13873 A1.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to certain 4-pyridone derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising such compounds and use of the compounds in the chemotherapy of certain parasitic infections such as malaria, and in particular infection by *Plasmodium falciparum*.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of Formula I:



Wherein:

R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃;

R⁴ represents halo;

One of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH or -HC=N-OR⁵;

R⁵ represents H or -C₁-C₄alkyl;

n represents 1-4;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Terms and Definitions

As used herein, the term "alkyl" as a group or a part of a group refers to a linear or branched saturated hydrocarbon group, containing the number of carbon atoms as specified; examples of such groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl and tert-butyl and the like.

As used herein, "halo" refers to an fluoro, chloro, bromo or iodo group.

All aspects and embodiments of the invention described herein are in respect of compounds of Formula I, unless otherwise specified.

15
5 R¹ represents a substituent at any position of the phenyl ring. In one aspect of the invention R¹ represents a substituent at the meta or the para position of the phenyl ring. In another aspect of the invention R¹ represents a substituent at the para position of the phenyl ring.

10 In one aspect of the invention R¹ represents Br, Cl, F, CF₃ or OCF₃. In another aspect of the invention R¹ represents Cl, F, CF₃ or OCF₃. In a further aspect of the invention R¹ represents CF₃ or OCF₃. In a yet further aspect of the invention R¹ represents OCF₃.

In one aspect of the invention R⁴ represents Br or Cl. In another aspect of the invention R⁴ represents Cl.

15 In one aspect of the invention one of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH; in another aspect one of R² and R³ represents methyl and the other represents -HC=N-OR⁵.

20 In one aspect of the invention R² represents methyl and R³ represents -(CH₂)_nOH or -HC=N-OR⁵. In another aspect of the invention R² represents methyl and R³ represents -(CH₂)_nOH.

25 In one aspect of the invention R³ represents methyl and R² represents -(CH₂)_nOH or -HC=N-OR⁵. In another aspect of the invention R³ represents methyl and R² represents -(CH₂)_nOH.

In one aspect of the invention R⁵ represents H or methyl.

30 In one aspect of the invention n represents 1 or 3. In a further aspect of the invention n represents 1.

35 The meaning of any functional group or substituent thereon at any one occurrence in Formula I, or any subformula thereof, is independent of its meaning, or any other functional group's or substituent's meaning, at any other occurrence, unless stated otherwise. It is to be understood that the present invention covers all combinations of the groups according to different aspects of the invention as described hereinabove.

40 In one aspect of the invention there is provided a compound, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein the compound is selected from the group consisting of:

- 3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 5 3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-[4-({3-(trifluoromethyl)phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime;
- 10 5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde-O-methylloxime;
- 3-chloro-6-methyl-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime; and
- 15 3-chloro-6-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable derivative", means any pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug e.g. ester or carbamate of a compound of Formula I, which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of Formula I, or an active metabolite or residue thereof. Such derivatives are recognizable to those skilled in the art, without undue experimentation. Nevertheless, reference is made to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated herein by reference to the extent of teaching such derivatives. In one aspect of the invention pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters and carbamates. In another aspect of the invention pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates and esters. In a further aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are salts and solvates. In a yet further aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are salts. In one aspect, pharmaceutically acceptable derivatives at the nitrogen of the pyridinone ring include -OC₁₋₆alkyl and -O(CO)C₁₋₆alkyl. In another aspect, when R² or R³ are -(CH₂)_nOH, pharmaceutically acceptable derivatives of the OH group of R² or R³ include -O(CO)C₁₋₆alkyl (for example -O(CO)CH₃) and -O(CO)N(C₁₋₄alkyl)-C₁₋₂alkyl-N⁺H₂(C₁₋₆alkyl). In a further aspect, pharmaceutically acceptable derivatives at the hydroxy group of the 4-pyridinol tautomeric form include -O(CO)C₁₋₆alkyl (for example -O(CO)CH₃) and -O(CO)N(C₁₋₄alkyl)-C₁₋₂alkyl-N⁺H₂(C₁₋₆alkyl).

An ester of a compound of Formula I may be hydrolysable under *in vivo* conditions in the human body. Suitable pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester groups include those which break down readily in the human body to leave the parent acid or the salt thereof. An ester may be formed at a hydroxy group (OH) of a compound of Formula

I using methods well known in the art involving reaction with the corresponding acid. For example, esters may be C₁₋₆alkyl esters, wherein alkyl is as defined herein, e.g. methyl esters, ethyl esters and the like.

- 5 It will be appreciated that certain pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to Formula I may be prepared, since the compounds of the invention are weakly amphoteric. Indeed, in certain embodiments of the invention, pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to Formula I may be preferred over the
10 the molecule thereby facilitating formulation into a dosage form. The compounds of the present invention may also be administered as a pharmaceutically acceptable salt. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to Formula I.
- 15 As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the subject compound and exhibit minimal undesired toxicological effects. For a review on suitable salts see Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. The term "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable base addition salts.
- 20 These pharmaceutically acceptable salts may be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compound, or by separately reacting the purified compound in its free acid or free base form with a suitable base or acid, respectively. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.
- 25 In certain embodiments, compounds according to Formula I may contain an acidic functional group and may therefore be capable of forming pharmaceutically acceptable base addition salts by treatment with a suitable base. A pharmaceutically acceptable base addition salt may be formed by reaction of a compound of Formula I with a suitable
30 strong inorganic base, optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the base addition salt which may be isolated for example by crystallisation and filtration. Pharmaceutically acceptable base salts include include pharmaceutically acceptable metal salts, for example pharmaceutically acceptable alkali-metal or alkaline-earth-metal salts such as hydroxides, sodium, potassium, lithium.
- 35 In certain embodiments, compounds according to Formula I may contain a basic functional group and may therefore be capable of forming pharmaceutically acceptable acid addition salts by treatment with a suitable acid. A pharmaceutically acceptable acid addition salt may be formed by reaction of a compound of Formula I with a suitable strong
40 inorganic or organic acid (such as hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, perchloric, p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, 2-

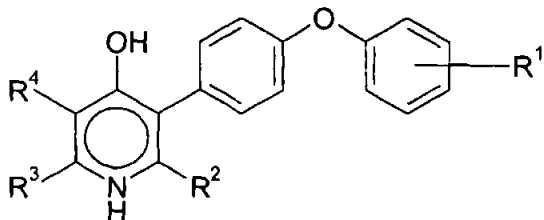
hydroxyethanesulfonic, naphthalenesulfonic (e.g. 2-naphthalenesulfonic), optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the salt which is usually isolated for example by crystallisation and filtration. Pharmaceutically acceptable acid addition salts include a hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, phosphate, perchlorate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate or naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate) salt. In one embodiment, a pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound of Formula I is a salt of a strong acid, for example a hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, nitrate, perchlorate, phosphate p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, methanesulfonic salt.

The invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms of the salts of the compounds of Formula I.

As used herein, the term "compounds of the invention" means the compounds according to Formula I and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof. The term "a compound of the invention" means any one of the compounds of the invention as defined above.

The compounds of the invention may exist as solids or liquids, both of which are included in the invention. In the solid state, the compounds of the invention may exist as either amorphous material or in crystalline form, or as a mixture thereof. It will be appreciated that pharmaceutically acceptable solvates of compounds of the invention may be formed wherein solvent molecules are incorporated into the crystalline lattice during crystallisation. Solvates may involve non-aqueous solvents such as ethanol, isopropanol, dimethylsulfoxide (DMSO), acetic acid, ethanolamine, and ethyl acetate, or they may involve water as the solvent that is incorporated into the crystalline lattice. Solvates wherein water is the solvent that is incorporated into the crystalline lattice are typically referred to as "hydrates." The invention includes all such solvates.

It will be appreciated that compounds of the invention can exist in different tautomeric forms. In particular, compounds of Formula I may exist in the 4-pyridinol tautomeric form as follows:



35

- All possible tautomeric forms of the compounds of Formula I are contemplated to be within the scope of the present invention. In one aspect of the invention there is provided compounds of Formula I in the 4-pyridone tautomeric form. In another aspect of the invention there is provided compounds of Formula I in the 4-pyridinol tautomeric form. In a further aspect of the invention there is provided a mixture of compounds of Formula I in the 4-pyridone and 4-pyridinol tautomeric forms. In a yet further aspect of the invention, the mixture of 4-pyridone and 4-pyridinol tautomeric forms of compounds of Formula I is an equilibrium mixture.
- It will further be appreciated that compounds of the invention which contain a double bond, for example an oxime double bond, may be present as a mixture of E and Z isomers with respect to the geometry about the double bond. The mixture may contain E and Z isomers in equal amounts, or the mixture may contain an excess of either Z or E isomer. Compounds of the invention may alternatively be present in their respective pure E and Z geometric isomeric form about each double bond.
- It will also be appreciated that compounds of the invention which exist as polymorphs, enantiomers and mixtures thereof are all contemplated to be within the scope of the present invention.
- Certain compounds of the invention may have an improved pharmacokinetic profile (e.g. they may be more orally bioavailable, or they may display improved oral exposure).
- According to another aspect of the invention there is provided a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medical therapy.
- The compounds of the invention can be useful in the treatment of certain parasitic infections such as parasitic protozoal infections by the malarial parasite *Plasmodium falciparum*, species of *Eimeria*, *Pneumocytis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* or *Leishmania donovani*. In particular, the compounds of the invention can be useful for treatment of infection by *Plasmodium falciparum*. Accordingly, the invention is directed to methods of treating such conditions.
- In one aspect of the invention, there is provided a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use in therapy, for example the treatment of parasitic protozoal infections such as malaria, for example infection by *Plasmodium falciparum*.
- In another aspect of the invention there is provided the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for

the treatment of parasitic protozoal infections such as malaria, for example a condition caused by infection by *Plasmodium falciparum*.

5 In another aspect of the invention there is provided a method for the treatment of a human or animal subject suffering from a parasitic protozoal infection such as malaria, for example infection by *Plasmodium falciparum*, comprising administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, or a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

10 The methods of treatment of the invention comprise administering a safe and effective amount of a compound according to Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof to a patient in need thereof.

15 As used herein, "treatment" means: (1) the amelioration or prevention of the condition being treated or one or more of the biological manifestations of the condition being treated, (2) the interference with (a) one or more points in the biological cascade that leads to or is responsible for the condition being treated or (b) one or more of the biological manifestations of the condition being treated, or (3) the alleviation of one or
20 more of the symptoms or effects associated with the condition being treated. The skilled artisan will appreciate that "prevention" is not an absolute term. In medicine, "prevention" is understood to refer to the prophylactic administration of a drug to substantially diminish the likelihood or severity of a condition or biological manifestation thereof, or to delay the onset of such condition or biological manifestation thereof.

25 As used herein, "safe and effective amount" means an amount of the compound sufficient to significantly induce a positive modification in the condition to be treated but low enough to avoid serious side effects (at a reasonable benefit/risk ratio) within the scope of sound medical judgment. A safe and effective amount of a compound of the invention will vary
30 with the particular compound chosen (e.g. depending on the potency, efficacy, and half-life of the compound); the route of administration chosen; the nature of the infection and/or condition being treated; the severity of the infection and/or condition being treated; the age, size, weight, and physical condition of the patient being treated; the medical history of the patient to be treated; the duration of the treatment; the nature of concurrent therapy;
35 the desired therapeutic effect; and like factors, but can nevertheless be routinely determined by the skilled artisan.

As used herein, "patient" refers to a human or other animal.

40 The compounds of the invention may be administered by any suitable route of administration, including systemic administration. Systemic administration includes oral

- administration, parenteral administration, transdermal administration, rectal administration, and administration by inhalation. Parenteral administration refers to routes of administration other than enteral, transdermal, or by inhalation, and is typically by injection or infusion. Parenteral administration includes intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection or infusion. Inhalation refers to administration into the patient's lungs whether inhaled through the mouth or through the nasal passages. Topical administration includes dermal application to the skin as well as intraocular, buccal (e.g. sub-lingually), rectal, intravaginal, and intranasal administration.
- 5 The compounds of the invention may be administered once only, or according to a dosing regimen wherein a number of doses are administered at varying intervals of time for a given period of time. For example, doses may be administered one, two, three, or four times per day. Doses may be administered until the desired therapeutic effect is achieved or indefinitely to maintain the desired therapeutic effect. The dosage will also vary
- 10 according to the nature of the intended treatment, wherein "treatment" is as hereinbelow defined, for example a greater dose of compound may be given for amelioration as compared with prevention of a condition being treated. Suitable dosing regimens for a compound of the invention depend on the pharmacokinetic properties of that compound, such as absorption, distribution, and half-life, which can be determined by the skilled
- 15 artisan. In addition, suitable dosing regimens for a compound of the invention, including the duration such regimens are administered, depend on the route of administration of the compound, on the condition being treated, the severity of the condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the medical history of the patient to be treated, the nature of any concurrent therapy, the desired therapeutic effect, and like
- 20 factors within the knowledge and expertise of the skilled artisan. It will be further understood by such skilled artisans that suitable dosing regimens may require adjustment given an individual patient's response to the dosing regimen or over time as individual patient needs change. It will also be appreciated that if the compounds of the present invention are administered in combination with one or more additional active therapeutic
- 25 agents as discussed further hereinbelow, the dosing regimen of the compounds of the invention may also vary according to the nature and amount of the one or more additional active therapeutic agents as necessary.
- 30 Typical daily dosages may vary depending upon the particular route of administration chosen. Typical daily dosages for oral administration range from about 0.01 to about 25 mg/kg, in one embodiment from about 0.1 to about 14 mg/kg. Typical daily dosages for parenteral administration range from about 0.001 to about 10 mg/kg; in one embodiment from about 0.01 to about 6 mg/kg. In one embodiment, the daily dose range of the compounds is from 100-1000 mg per day.

40

22

The compounds of Formula I may also be used in combination with other active therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further active therapeutic agent. When a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second active therapeutic agent which is active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

The compounds of the present invention may be used alone or in combination with one or more additional active therapeutic agents, such as other antiparasitic drugs, for example antimalarial drugs.

Such other active therapeutic agents include antimalarial drugs, such as folates (e.g. chloroquine, mefloquine, primaquine pyrimethamine, quinine, artemisinin, halofantrine, doxycycline, amodiaquine, atovaquone, tafenoquine) and antifolates (e.g. dapsone, proguanil, sulfadoxine, pyrimethamine, chlorcycloguanil, cycloguanil).

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any convenient route.

When administration is sequential, either the compound of the present invention or the one or more additional active therapeutic agent(s) may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition. When combined in the same formulation it will be appreciated that the compound of the present invention and the one or more additional active therapeutic agent(s) must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately the compound of the present invention and the one or more additional active therapeutic agent(s) may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

40 **Compositions**

The compounds of the invention will normally, but not necessarily, be formulated into pharmaceutical compositions prior to administration to a patient. In one aspect, the invention is directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. In another aspect the invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients.

The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The pharmaceutical compositions of the invention may be prepared and packaged in bulk form wherein a safe and effective amount of a compound of the invention can be extracted and then given to the patient such as with powders or syrups. Alternatively, the pharmaceutical compositions of the invention may be prepared and packaged in unit dosage form wherein each physically discrete unit contains a safe and effective amount of a compound of the invention. When prepared in unit dosage form, the pharmaceutical compositions of the invention typically contain from about 0.1 to 100mg, in another aspect 0.1 mg to about 50 mg of a compound of the invention.

The pharmaceutical compositions of the invention typically contain one compound of the invention. However, in certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention contain more than one compound of the invention. For example, in certain embodiments the pharmaceutical compositions of the invention contain two compounds of the invention. In addition, the pharmaceutical compositions of the invention may optionally further comprise one or more additional active therapeutic compounds. The pharmaceutical compositions of the invention typically contain more than one pharmaceutically acceptable excipient. However, in certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention contain one pharmaceutically acceptable excipient.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means suitable for pharmaceutical use.

The compound of the invention and the pharmaceutically acceptable excipient or excipients will typically be formulated into a dosage form adapted for administration to the patient by the desired route of administration. For example, dosage forms include those adapted for (1) oral administration such as tablets, capsules, caplets, pills, troches, powders, syrups, elixers, suspensions, solutions, emulsions, sachets, and cachets; (2) parenteral administration such as sterile solutions, suspensions, and powders for reconstitution; (3) transdermal administration such as transdermal patches; (4) rectal administration such as suppositories; (5) inhalation such as aerosols and solutions; and

24
(6) topical administration such as creams, ointments, lotions, solutions, pastes, sprays, foams, and gels.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients will vary depending upon the particular dosage form chosen. In addition, suitable pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for a particular function that they may serve in the composition. For example, certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of uniform dosage forms. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of stable dosage forms. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the carriage or transport of the compound or compounds of the invention from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body, once administered to the patient. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to enhance patient compliance.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients include the following types of excipients: binders, disintegrants, lubricants, glidants, granulating agents, coating agents, wetting agents, solvents, co-solvents, suspending agents, emulsifiers, sweeteners, flavouring agents, flavour masking agents, coloring agents, anticaking agents, humectants, chelating agents, plasticizers, viscosity increasing agents, antioxidants, preservatives, stabilizers, surfactants, and buffering agents. The skilled artisan will appreciate that certain pharmaceutically acceptable excipients may serve more than one function and may serve alternative functions depending on how much of the excipient is present in the formulation and what other ingredients are present in the formulation.

Skilled artisans possess the knowledge and skill in the art to enable them to select suitable pharmaceutically acceptable excipients in appropriate amounts for use in the invention. In addition, there are a number of resources that are available to the skilled artisan which describe pharmaceutically acceptable excipients and may be useful in selecting suitable pharmaceutically acceptable excipients. Examples include Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

The pharmaceutical compositions of the invention are prepared using techniques and methods known to those skilled in the art. Some of the methods commonly used in the art are described in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

In one aspect, the invention is directed to a solid or liquid oral dosage form such as a liquid, tablet, lozenge or a capsule, comprising a safe and effective amount of a compound of the invention and a carrier. The carrier may be in the form of a diluent or

filler. Suitable diluents and fillers in general include lactose, sucrose, dextrose, mannitol, sorbitol, starch (e.g. corn starch, potato starch, and pre-gelatinized starch), cellulose and its derivatives (e.g. microcrystalline cellulose), calcium sulfate, and dibasic calcium phosphate. A liquid dosage form will generally consist of a suspension or solution of the compound or pharmaceutically acceptable derivative in a liquid carrier for example, ethanol, olive oil, glycerine, glucose (syrup) or water (e.g. with an added flavouring, suspending, or colouring agent). Where the composition is in the form of a tablet or lozenge, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers or a semi solid e.g. mono di-glycerides of capric acid, Gelucire™ and Labrasol™, or a hard capsule shell e.g. gelatin. Where the composition is in the form of a soft shell capsule e.g. gelatin, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums or oils, and may be incorporated in a soft capsule shell.

An oral solid dosage form may further comprise an excipient in the form of a binder. Suitable binders include starch (e.g. corn starch, potato starch, and pre-gelatinized starch), gelatin, acacia, sodium alginate, alginic acid, tragacanth, guar gum, povidone, and cellulose and its derivatives (e.g. microcrystalline cellulose). The oral solid dosage form may further comprise an excipient in the form of a disintegrant. Suitable disintegrants include croscopovidone, sodium starch glycolate, croscarmellose, alginic acid, and sodium carboxymethyl cellulose. The oral solid dosage form may further comprise an excipient in the form of a lubricant. Suitable lubricants include stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, and talc.

There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing at least one compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled/extended release of the active compound.

Abbreviations

In describing the invention, chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements. Abbreviations and symbols utilised herein are in accordance with the common usage of such abbreviations and symbols by those skilled in the chemical arts. The following abbreviations are used herein:

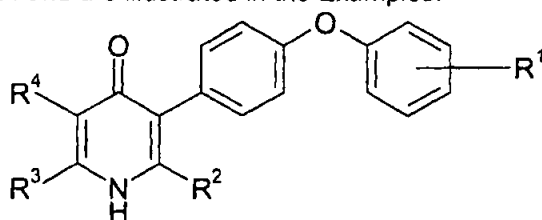
	AcOEt, EtOAc	ethyl acetate
	approx.	approximately
	bar	1×10^5 Pa (Pascal)
	brine	saturated aqueous sodium chloride
5	n-BuLi	n-butyllithium
	t-BuOMe	tert-butyl-methyl-ether
	cat. ref.	catalogue reference
	CDCl ₃	deuterated chloroform
	CD ₃ OD	deuterated methanol
10	conc.	concentrated
	cpm	counts per minute (unit of radioactivity)
	DCM	dichloromethane
	DIBAH	diisobutyl aluminium hydride
	DMF	N,N-dimethylformamide
15	DMSO	dimethylsulfoxide
	DMSO-d ₆	deuterated dimethylsulfoxide
	ES MS	Electrospray mass spectrometry
	EtOH	ethanol
	h	hour(s)
20	human sera AB	Serum obtained from human blood type AB
	HEPES	4-(2-Hydroxyethyl) piperazine-1-ethanesulfonic acid
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
	HT	Hypoxanthine
	HT supplement	0.15 mM hypoxanthine and 24 μ M thymidine, (GIBCO™ cat. ref.: 41065)
25	Incomplete blood donation	a volume of blood lower than 450 ml used for research
	L	litre(s)
	LDA	lithium diisopropylamide
	MeOH	methanol
30	min.	minute(s)
	NaTaurochol.	sodium Taurocholic
	NBS	N-bromosuccinimide
	NCS	N-chlorosuccinimide
	NMP	N-methyl-pyrrolidinone
35	NMR	Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy
	Pa	Pascal (SI unit of pressure: $\text{m}^{-1}.\text{kg}.\text{s}^{-2}$)
	PRBCs	parasitized red blood cells
	pH	$-\text{Log}_{10}$ of the hydrogen ion concentration
	RBCs	red blood cells
40	TBDMS	tert-butyldimethylsilyl
	TBDPS	tert-butyldiphenylsilyl

TCCA	trichloroisocyanuric acid
TMHD	2,2,6,6-tetramethyl-heptane-3,5-dione
RPMI	Roswell Park Memorial Institute medium*
THF	tetrahydrofuran
5 v/v	volume ratio
w/w	weight ratio, e.g. percentage by weight

*(for details about this medium, see Divo, A.A., et al., Nutritional requirements of Plasmodium falciparum in culture. I. Exogenously supplied dialyzable components necessary for continuous growth. J Protozool, 1985. 32(1): p. 59-64).

Compound Preparation

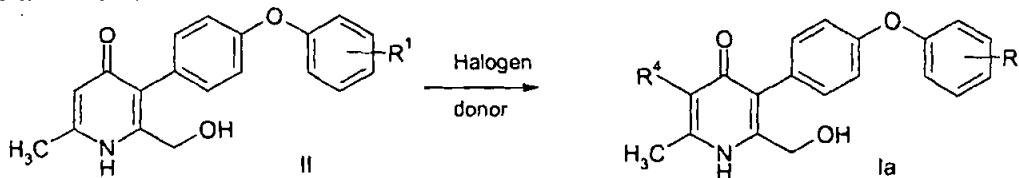
The general procedures used to synthesise the compounds of Formula I are described in reaction Schemes 1-24 and are illustrated in the Examples.



I

Throughout the specification, general Formulae are designated by Roman numerals I, II, III, IV etc. Subsets of compounds of Formula I are defined as Ia, Ib, Ic, Id and Ie; subsets of other Formulae are expressed in an analogous fashion.

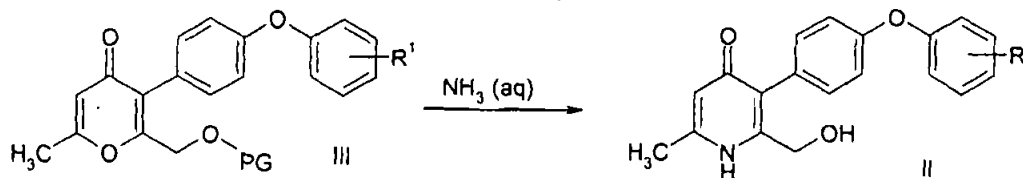
Compounds of Formula Ia, which are compounds of Formula I wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃; R⁴ represents halo; R² represents -CH₂OH; and R³ represents methyl, may be prepared from compounds of Formula II, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 1 by reaction of II with an appropriate halogenating agent such as a halosuccinimide (NBS, NCS), trichloroisocyanuric acid (TCCA) or bromine in a suitable solvent such as a mixture of dichloromethane and methanol.



Scheme 1

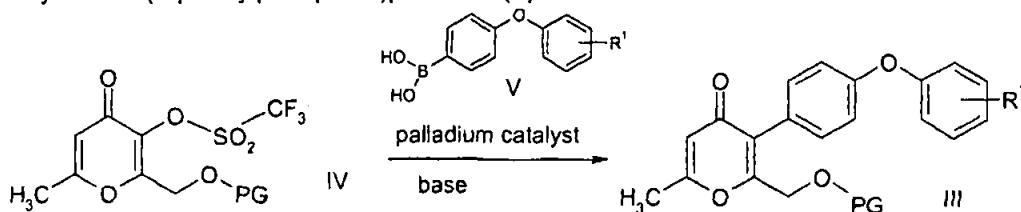
Compounds of Formula II may be prepared from compounds of Formula III, wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃ and PG is a sterically hindered hydroxy protecting group, for example TBDMS or TBDPS, according to Scheme 2, by aminolysis, with concurrent deprotection of the protecting group PG, for example in the presence of

aqueous ammonia, suitably under pressure and elevated temperature, for example between 120°C and 160°C, in a suitable solvent, such as EtOH or MeOH.



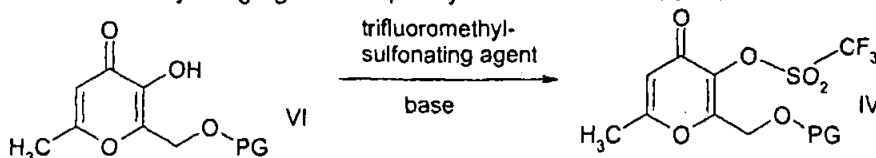
Scheme 2

- 5 Compounds of Formula III may be prepared using a Suzuki cross-coupling reaction between compounds of Formula IV, wherein PG is as defined for Formula III, and boronic acid compounds of Formula V, wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 3. The compounds of Formula IV may be heated, for example at a temperature between 50°C and 100°C, with V in an appropriate solvent such as toluene, ethanol, DMF or a mixture thereof, in the presence of a base such as sodium carbonate or potassium carbonate, and a suitable palladium catalyst. In one aspect, the palladium catalyst is Bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride.
- 10



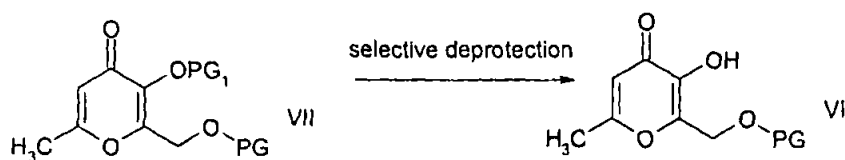
Scheme 3

- 15 Compounds of Formula IV may be prepared from compounds of Formula VI, wherein PG is as defined for Formula III, according to Scheme 4 by treatment of VI with a mild trifluoromethanesulfonylating agent in a suitable solvent such as dimethylformamide in the presence of a suitable base such as sodium or potassium carbonate. In one aspect, the trifluoromethanesulfonylating agent is N-phenyl-trifluoromethanesulfonylimide.



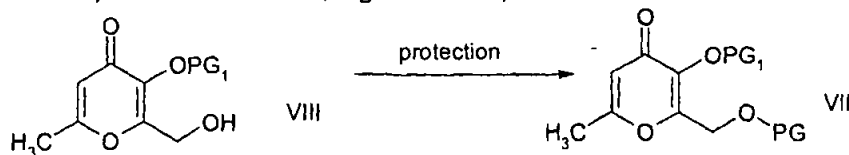
Scheme 4

- Compounds of Formula VI may be prepared from compounds of Formula VII, wherein PG is as defined for Formula III, and PG₁ is a different hydroxy protecting group from PG by a selective deprotection reaction of VII to remove PG₁, according to Scheme 5. For example, when PG₁ is benzyl, deprotection may be carried out using hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, for example palladium on charcoal, in a suitable solvent such as ethyl acetate.
- 25



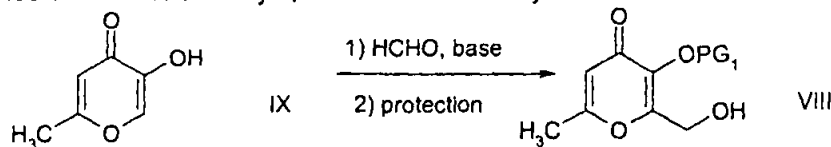
Scheme 5

- Compounds of Formula VII may be prepared from compounds of Formula VIII, wherein PG₁ is as defined for Formula VII, by a reaction to protect the hydroxy group of Formula VIII with a suitable protecting group PG, according to Scheme 6. For example, when the protecting group PG is TBDMS, the compound of Formula VIII may be treated with TBDMSCl in the presence of a base, e.g. imidazole, in a suitable solvent such as DMF.



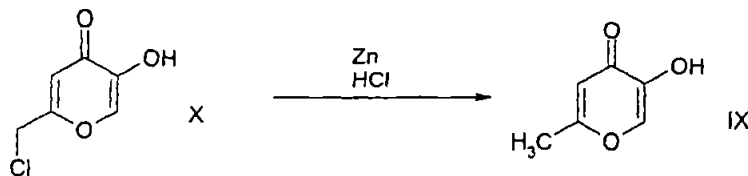
Scheme 6

- Compounds of Formula VIII may be prepared from the compound of Formula IX, according to Scheme 7. Compound IX may be treated with formaldehyde in the presence of a suitable base, such as aqueous sodium hydroxide, then the resulting intermediate product subjected to a protection reaction to introduce PG₁. For example, when PG₁ is benzyl, the intermediate product may be treated with benzyl chloride or benzyl bromide in the presence of a suitable catalyst, such as tetra-N-butylammonium bromide.



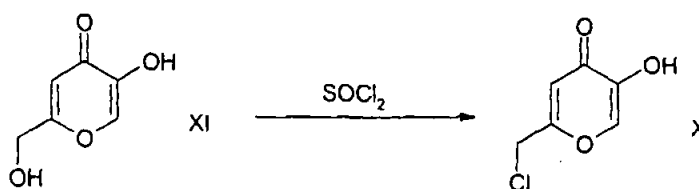
Scheme 7

- The compound of Formula IX may be prepared from the compound of Formula X according to Scheme 8 by reaction of IX with zinc in the presence of conc. HCl in a suitable solvent, such as water, at elevated temperature, for example between 50°C and 90°C.



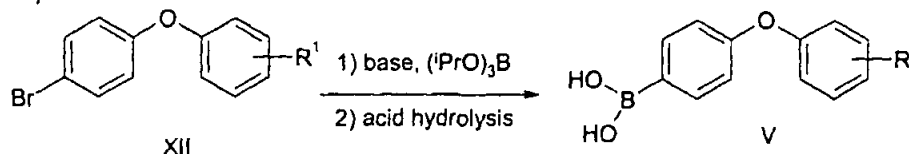
Scheme 8

- The compound of Formula X may be prepared from by reacting the compound of Formula XI with a chlorinating agent such as thionyl chloride (SOCl₂) or phosphoryl chloride (POCl₃) according to Scheme 9.



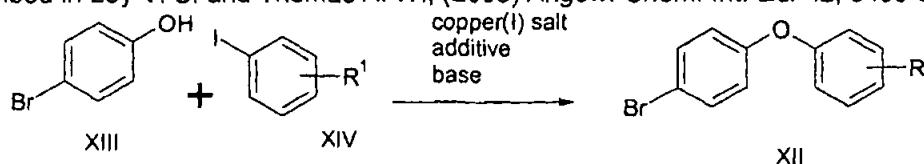
Scheme 9

- 5 The boronic acids of Formula V may be prepared from compounds of Formula XII, wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 , according to Scheme 10, by treatment of XII with a suitable base such as $n\text{-BuLi}$ in the presence of tri-isopropylborate in a suitable solvent such as THF, at between -60°C and -78°C , followed by acid hydrolysis, for example with 6N HCl.



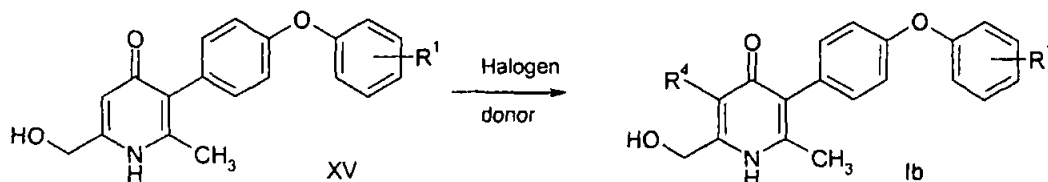
Scheme 10

- 10 Compounds of Formula XI may be prepared by Ullman coupling between the 4-bromophenol compound of Formula XIII which is commercially available, and iodophenyl compounds of Formula XIV which are also commercially available, wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 , according to Scheme 11. Compound XIII may be reacted with XIV in the presence of a copper(I) salt such as copper(I) chloride and a base, such as caesium carbonate and an additive such as 2,2,6,6-tetramethyl-heptane-3,5-dione (TMHD) in a suitable solvent such as N-methyl-pyrrolidinone (NMP), at elevated temperature, such as between 80°C and 110°C , for example according to the procedure described in Ley V. S. and Thomas A. W., (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 5400-5449.
- 15



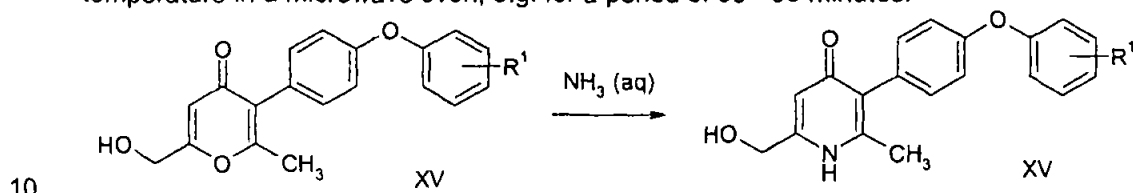
Scheme 11

- 20 Compounds of Formula Ib, which are compounds of Formula I wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 ; R^4 represents halo; R^2 represents methyl; and R^3 represents $-\text{CH}_2\text{OH}$, may be prepared from compounds of Formula XV, wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 , according to Scheme 12 by reaction of XV with an appropriate halogenating agent such as a halosuccinimide (NBS, NCS), trichloroisocyanuric acid (TCCA) or bromine in a suitable solvent such as a mixture of dichloromethane and methanol.
- 25



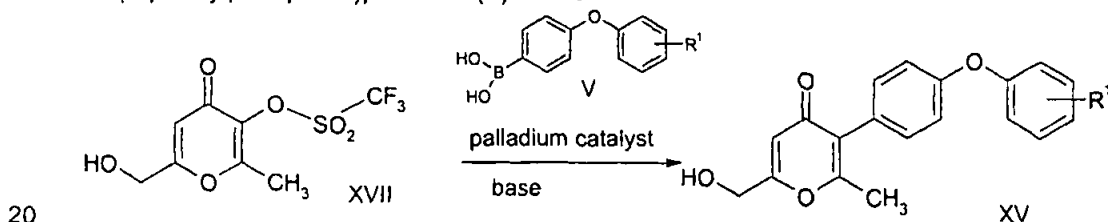
Scheme 12

Compounds of Formula XV may be prepared from compounds of Formula XVI, wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 13 by treatment of compound XV with aqueous ammonia in a suitable solvent such as ethanol or methanol, suitably with heating under pressure, optionally in the presence of microwave radiation. In one aspect, the reaction is carried out in a steel reactor at elevated temperature for a period of between 1h and 8h. In another aspect the reaction is carried out at elevated temperature in a microwave oven, e.g. for a period of 30 - 90 minutes.



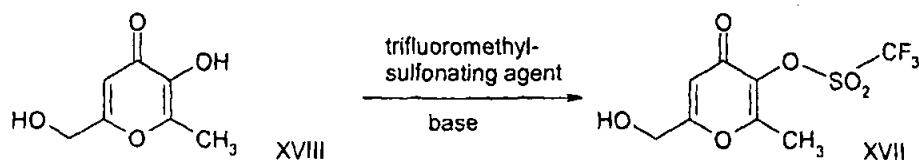
Scheme 13

Compounds of Formula XV may be prepared using a Suzuki cross-coupling reaction between the compounds of Formula XVII, and boronic acid compounds of Formula V, wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 14. The compounds of Formula IV may be heated, for example at a temperature between 50°C and 100°C, with V in an appropriate solvent such as toluene, ethanol, DMF or a mixture thereof, in the presence of a base such as sodium carbonate or potassium carbonate, and a suitable palladium catalyst. In one aspect, the palladium catalyst is Bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride.



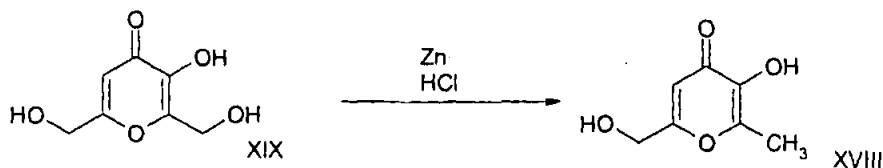
Scheme 14

Compounds of Formula XVII may be prepared from compounds of Formula XVIII, according to Scheme 15 by treatment of XVII with a mild trifluoromethanesulfonylating agent in a suitable solvent such as dimethylformamide in the presence of a suitable base such as sodium or potassium carbonate. In one aspect, the trifluoromethanesulfonylating agent is N-phenyl-trifluoromethanesulfonimide.



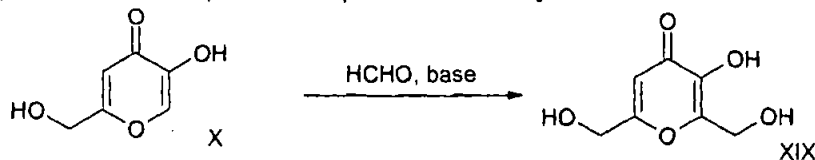
Scheme 15

- 5 The compound of Formula XVIII may be prepared from the compound of Formula XIX according to Scheme 16 by reaction of XVIII with zinc in the presence of conc. HCl in a suitable solvent, such as water, at elevated temperature, for example between 50°C and 90°C.



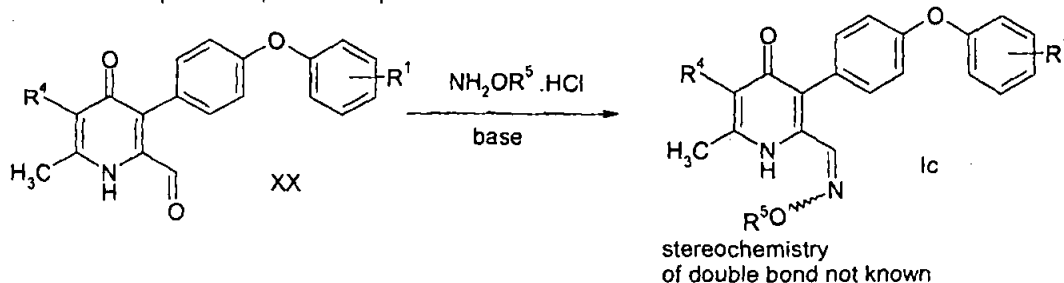
Scheme 16

- 10 The compound of Formula XIX may be prepared from the compound of Formula X, according to Scheme 17. Compound XIX may be treated with formaldehyde in the presence of a suitable base, such as aqueous sodium hydroxide.



Scheme 17

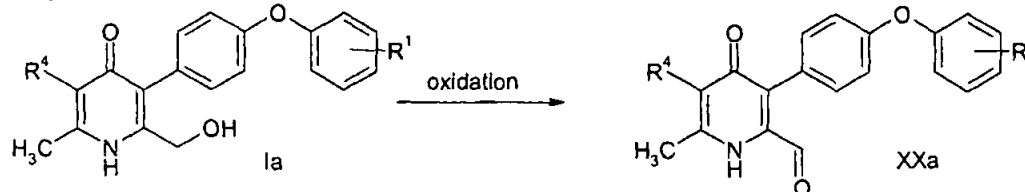
- 15 Compounds of Formula Ic, which are compounds of Formula I wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃; R⁴ represents halo, R² represents -HC=N-OR⁵, and R³ represents methyl; and R⁵ represents H or C₁₋₃alkyl; may be prepared from compounds of Formula XX, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃; and R⁴ represents halo; according to Scheme 18 by reaction of XX with NH₂OR⁵.HCl, wherein R⁵ represents H or C₁₋₃alkyl; in the presence of a suitable base, such as pyridine, in a suitable solvent such as EtOH at elevated temperature, for example between 50°C and reflux.
- 20



Scheme 18

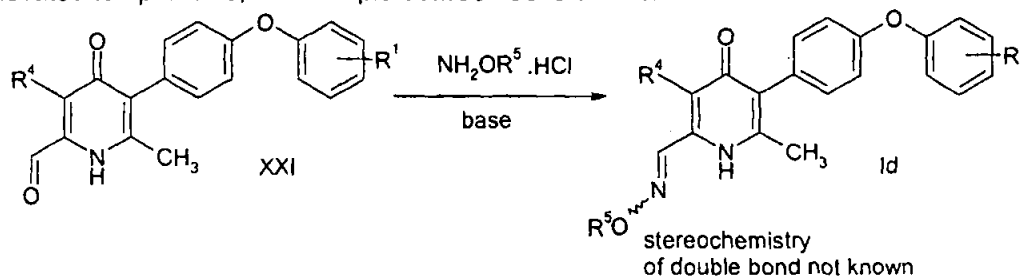
Compounds of Formula XX may be prepared from compounds of Formula Ia by an oxidation reaction according to Scheme 19, by treatment of Ia with a suitable oxidising

agent such as sulfur trioxide-pyridine complex in the presence of a base such as triethylamine, in a suitable solvent, for example a mixture of DMSO and DCM.



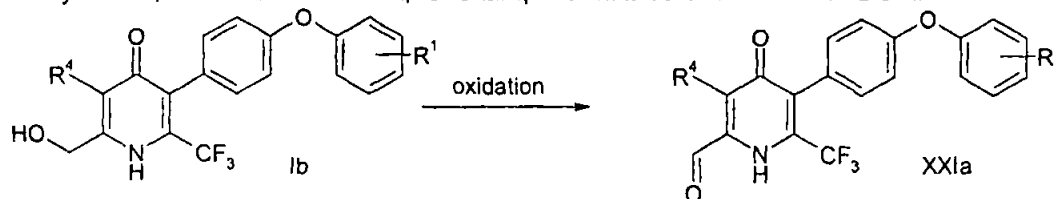
Scheme 19

- 5 Compounds of Formula Id, which are compounds of Formula I wherein R^1 represents halo, CF_3 or OCF_3 ; R^4 represents halo; R^2 represents methyl; R^3 represents $-HC=N-OR^5$; and R^5 represents H or C_{1-3} alkyl; may be prepared from compounds of Formula XXI, wherein R^1 represents halo, CF_3 or OCF_3 ; and R^4 represents halo; according to Scheme 20 by reaction of XXI with $NH_2OR^5.HCl$, wherein R^5 represents H or C_{1-3} alkyl; in the presence of a suitable base, such as pyridine, in a suitable solvent such as EtOH at elevated temperature, for example between $50^\circ C$ and reflux.



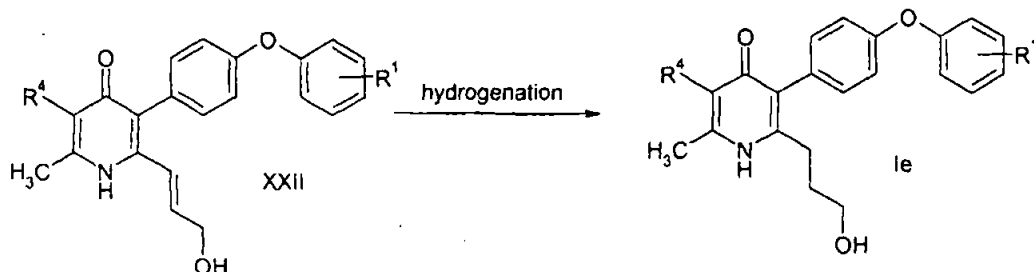
Scheme 20

- 15 Compounds of Formula XXI may be prepared from compounds of Formula Ib by an oxidation reaction according to Scheme 21, by treatment of Ib with a suitable oxidising agent such as sulfur trioxide-pyridine complex in the presence of a base such as triethylamine, in a suitable solvent, for example a mixture of DMSO and DCM.



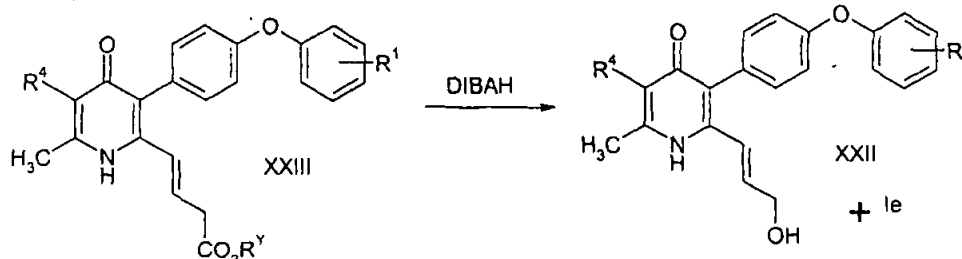
Scheme 21

- 20 Compounds of Formula Ie, which are compounds of Formula I wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 ; R^4 represents halo; R^2 represents $-(CH_2)_nOH$, wherein n represents 3; and R^3 represents methyl; and R^5 represents H or C_{1-3} alkyl; may be prepared from compounds of Formula XXII, wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 ; and R^4 represents halo; according to Scheme 22 by hydrogenation of XXII in the presence of a suitable catalyst, for example palladium on charcoal, in a suitable solvent, such as EtOAc.



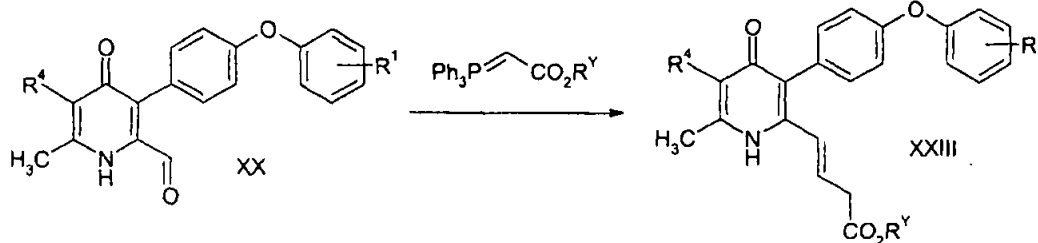
Scheme 22

Compounds of Formula XXII may be prepared from compounds of Formula XXIII, wherein R¹ represents fluoro, CF₃ or OCF₃; R⁴ represents halo; and R^y represents alkyl, for example methyl, ethyl or tert-butyl, according to Scheme 23, by reaction of XXIII with DIBALH in a suitable solvent such as THF with cooling, for example between 20°C and -20°C. This reaction may produce a mixture of compounds of Formula XXII and Ie, which do not require separation or purification before conversion to compounds of Formula Ie.



Scheme 23

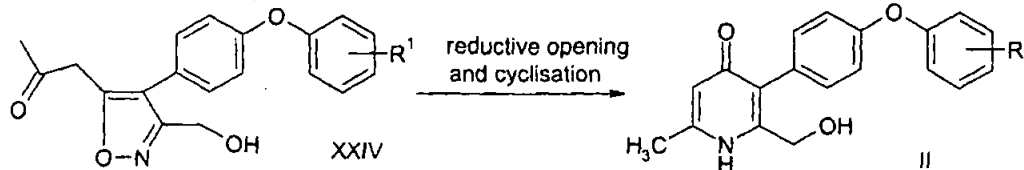
Compounds of Formula XXIII may be prepared from compounds of Formula XX as defined above, according to Scheme 24 by a Wittig reaction of XX by reaction with (carbalkoxymethylene)-triphenylphosphorane Ph₃P=CHCO₂R^y, wherein R^y represents alkyl, for example methyl, ethyl or tert-butyl, in a suitable solvent such as DCM.



Scheme 24

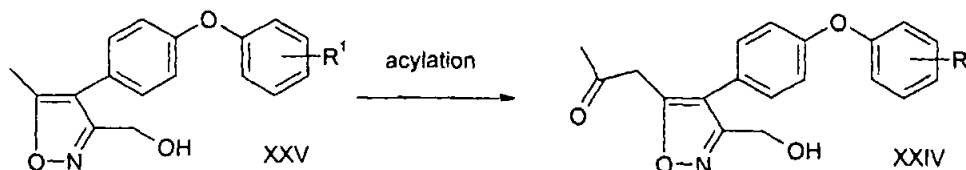
Compounds Formula I wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃; R⁴ represents halo; R² represents -(CH₂)_nOH, wherein n represents 2 or 4; and R³ represents methyl; and R⁵ represents H or C₁₋₃alkyl, may be prepared using an analogous procedure to that described in Schemes 22-24 for Formula Ie, that is, by means of a Wittig reaction of compounds XX, followed by reduction of the thus-formed alkene, for example by hydrogenation.

Compounds of Formula II may alternatively be prepared from compounds of Formula XXIV, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 25 by reductive opening of XXIV and subsequent cyclisation of the intermediate enamine promoted by, for example i) hydrogen in the presence of a suitable catalyst such as palladium on activated charcoal, or ii) by using hexacarbonylmolybdenum in a suitable solvent such as EtOH.



Scheme 25

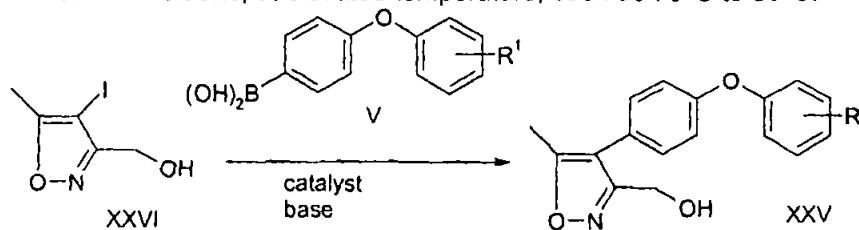
Compounds of Formula XXIV may be prepared from compounds of Formula XXV, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, by an acylation reaction according to Scheme 26. Compounds XXV may be treated with a suitable base such as either n-BuLi or LDA, or a mixture of n-BuLi and LDA optionally in the presence of N,N-diisopropylamine and a suitable lithium salt such as lithium chloride, followed by treatment with an acylating agent, such as N-methoxy-N-methyl-acetamide or ethyl acetate, at reduced temperature, such as -60°C to -78°C, in a suitable solvent such as THF.



Scheme 26

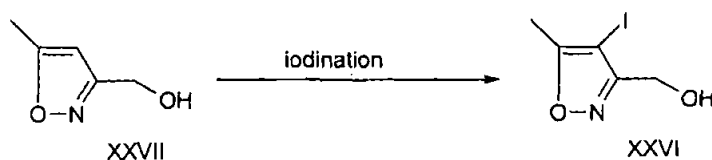
Compounds of Formula II may be obtained from compounds of Formula XXV, without isolation and purification of intermediate compounds of Formula XXIV.

Compounds of Formula XXV may be prepared by means of a coupling reaction between a compound of Formula XXVI and Formula V, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, according to Scheme 27. Compounds XXVI and V may be reacted together in the presence of a suitable catalyst such as palladium on activated charcoal or bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride in the presence of a suitable base such as sodium hydrogencarbonate or sodium carbonate, in a suitable solvent such as EtOH or a mixture of EtOH and toluene, at elevated temperature, such as 70°C to 90°C.



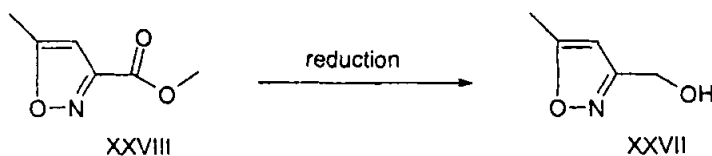
Scheme 27

- The compound of Formula XXVI may be prepared by an iodination reaction of a compound of Formula XXVII according to Scheme 28. Compound XXVII may be treated with iodine in the presence of a suitable catalyst such as silver trifluoroacetate, in a suitable solvent such as DCM, under elevated temperature, for example 30°C to 60°C or alternatively with iodine monochloride in a suitable solvent such as water in the presence of a strong organic acid such as trifluoroacetic acid at elevated temperature, for example 60-70°C.



Scheme 28

- Compound XXVII may be prepared by reduction of compound XXVIII, which is commercially available, according to Scheme 29. Compound XXVIII may be treated with a suitable reducing agent, for example sodium borohydride, in a suitable solvent such as EtOH.



Scheme 29

- It will be readily apparent to those skilled in the art that further compounds of Formula I may be prepared using methods analogous to those outlined above, or by reference to the experimental procedures detailed in the Examples provided herein, or by using methods analogous to those previously reported in PCT Patent Application No. WO 91/13873 A1.

- Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, it may be necessary and/or desirable to protect one or more sensitive groups in the molecule or the appropriate intermediate to prevent undesirable side reactions. Suitable protecting groups for use according to the present invention are well known to those skilled in the art and may be used in a conventional manner. See, for example, "Protective groups in organic synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) or "Protecting Groups" by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Examples of suitable amino protecting groups include acyl type protecting groups (e.g. formyl, trifluoroacetyl, acetyl), aromatic urethane type protecting groups (e.g. benzyloxycarbonyl (Cbz) and substituted Cbz), aliphatic urethane protecting groups (e.g. 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-butyloxycarbonyl (Boc), isopropylloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl) and alkyl or aralkyl type protecting groups (e.g. benzyl, trityl, chlorotriyl). Examples of suitable oxygen protecting groups may include for example alkyl silyl groups, such as trimethylsilyl or *tert*-

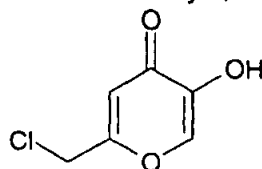
37
butyldimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or *tert*-butyl; or esters such as acetate.

Examples

5

The following examples illustrate the invention. These examples are not intended to limit the scope of the invention, but rather to provide guidance to the skilled artisan to prepare and use the compounds, compositions, and methods of the invention. While particular embodiments of the invention are described, the skilled artisan will appreciate that various changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention.

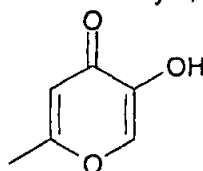
Experimental section

15 **Intermediate 1** (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, 2001, 563-573)

2-(chloromethyl)-5-hydroxy-4H-pyran-4-one

To Kojic acid (FLUKA, 1 g) was added thionyl chloride (ALDRICH, 1.027 mL). The yellow mixture was stirred at room temperature for 2 h. The precipitate was filtered, then washed with hexane and vacuum dried to afford 1.08 g of the title compound as a pale yellow solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 9.28(bd, 1H); 8.12(s, 1H); 6.56(s, 1H); 4.65(s, 2H)

Intermediate 2 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, 2001, 563-573)

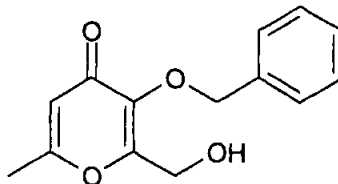
25

5-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one

To a suspension of Intermediate 1 (1.07 g) in water (30 mL) at 50°C was added zinc dust (PANREAC, 871 mg). The mixture was heated at 70°C for 1 h. Then HCl conc. (5 mL) was added dropwise and the mixture heated at 70-80°C for 5 h. The excess zinc was removed by hot filtration and the pale yellow filtrate poured onto a mixture ice/water. The water layer was extracted with dichloromethane (3x30mL) and the combined organic extracts dried over Na₂SO₄. Elimination of the solvent in vacuo gave 0.53 g of the title compound as a pale yellow solid.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.76(s, 1H); 6.24(s, 1H); 2.28(s, 3H)

Intermediate 3 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, 2001, 563-573; US 6,426,418 B1)



2-(hydroxymethyl)-6-methyl-3-[(phenylmethyl)oxy]-4H-pyran-4-one

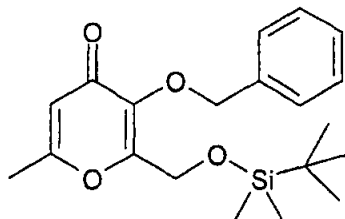
5

A 1L 3-necked round bottom flask was equipped with a mechanical stirrer and a dropping funnel. 1N NaOH (498 mL) was added to the flask followed by Intermediate 2 (57.15 g) portionwise. The reddish mixture was cooled in an ice bath (approx 30 min) and 37% aqueous formaldehyde solution (ALDRICH, 37.36 mL) was added dropwise (over 30 min) and the solution allowed to stir at room temperature for 18 h. The mixture was cooled at 0°C and tetra-N-butylammonium bromide (ALDRICH, 365 mg) was added, followed by benzyl bromide (ALDRICH, 59.2 mL). The solution was heated at 60°C for 2 h, then cooled to room temperature and stirred overnight. and extracted with dichloromethane (3x500 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl (1 x 500 ml) and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give 117 g of a pale yellow solid. This solid was triturated with 80:20 EtOAc/hexane (250 mL), then filtered. This procedure was repeated with 70:30 EtOAc/hexane (250 mL) to afford 84.15 g of the title compound as a white solid after drying under vacuum.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 7.38(m, 5H); 6.25(s, 1H); 5.43(t, 1H); 5.00(s, 2H); 4.25(d, 2H); 2.25(s, 3H)

20

Intermediate 4



2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-6-methyl-3-[(phenylmethyl)oxy]-4H-pyran-4-one

25

In a 2L reactor was introduced Intermediate 3 (66.65 g) and dry N,N-dimethylformamide (500 mL). The mixture was stirred under nitrogen atmosphere to obtain a solution, then imidazole (55.28 g) and tert-butyldimethylsilyl chloride (48.94 g) were added, followed by addition of dry N,N-dimethylformamide (50 mL). After stirring for 3 h, ethyl acetate (900 mL) and 1N NH₄Cl (700 mL) were added. The two layers were partitioned and the organic layer washed with 1N NH₄Cl (2x900 mL) and brine (900 mL), dried over Na₂SO₄, filtered

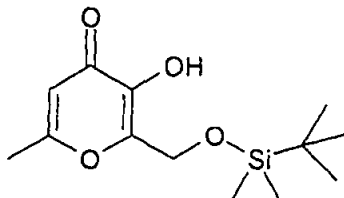
30

and concentrated to dryness under vacuum to give 103.68 g of the title compound as a pale yellow oil.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.35(m, 5H); 6.20(s, 1H); 5.16(s, 2H); 4.39(s, 2H); 2.26(s, 3H); 0.87(s, 9H); 0.04 (s, 6H)

5

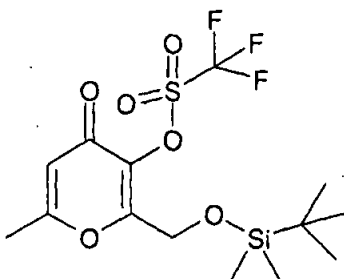
Intermediate 5



2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)methyl)-3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one

- 10 To a solution of Intermediate 4 (23.71 g) in ethyl acetate (600 mL) under N₂ atmosphere was added palladium 10% w/w on activated charcoal (FLUKA, 700.9 mg). The mixture was hydrogenated at 1.8×10^5 Pa (1.8 bars) for 3 hours. The catalyst was removed by filtration and the solvent evaporated to dryness under vacuum to afford 16.72 g of the title compound.
- 15 ¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 6.43(bd, 1H); 6.23(s, 1H); 4.70(s, 2H); 2.32(s, 3H); 0.91 (s, 9H); 0.12 (s, 6H)

Intermediate 6



- 20 2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)methyl)-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-3-yl trifluoromethanesulfonate

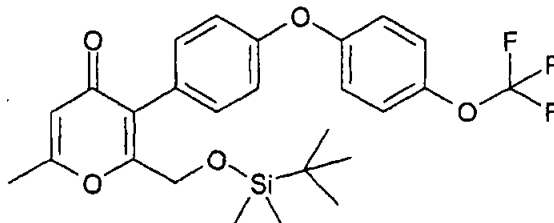
In a 500 mL round bottom flask was introduced Intermediate 5 (16.72 g) in dry N,N-dimethylformamide (170 mL) and the solution stirred under N₂ atmosphere for 10 min.

- 25 Then N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (FLUKA, 23.85 g) and powdered potassium carbonate (ALDRICH, 10.68 g) were added in portionwise. After stirring for 1.5 h, potassium carbonate was removed by filtration and washed with tert-butyl-methyl-ether (300 mL). The filtrate was diluted with 100 mL of tert-butyl-methyl-ether and washed with 1N NH₄Cl (2x400mL). The aqueous layer was extracted with tert-butyl-methyl-ether (200 mL).
- 30 The combined organic extracts were washed with Na₂CO₃ (3x400 mL) and brine

(400 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give 24.7 g of the title compound as a pale orange solid.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 6.29(s, 1H); 4.6624(s, 2H); 2.34(s, 3H); 0.92 (s, 9H); 0.13 (s, 6H)

5 Intermediate 7a

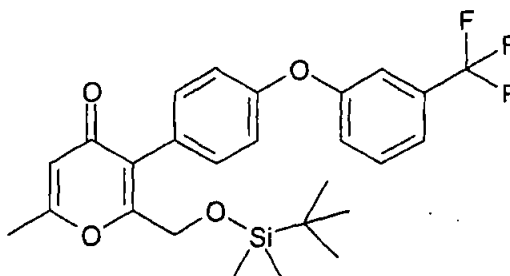


2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)methyl)-6-methyl-3-(4-((trifluoromethoxy)phenyl)oxyphenyl)-4H-pyran-4-one

In a 1L round bottom flask were placed Intermediate 6 (11.8 g) and dry toluene (90 mL) and the resulting solution was deoxygenated by bubbling argon through it for 15 min. Bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride (ALDRICH, 1.03 g) was added and the mixture was deoxygenated again by bubbling argon through it for 30 min. Then a solution of Intermediate 19 (10.5 g) in dry ethanol (200 mL) was added. Finally, sodium carbonate (12.45 g) was added. After heating for 2h and 45 min. at 80°C under argon atmosphere, the mixture was stirred at room temperature overnight, then filtered and concentrated to dryness under vacuum. The crude product was dissolved in tert-butylmethylether (700 mL) and washed with 1N NaOH (2x500 mL), H_2O (500 mL) and brine (450 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford a dark solution which was filtered through a pad of celite. The resulting solution was concentrated to dryness to afford a dark oily residue which was purified by column chromatography on silica gel eluting with mixtures of ethyl acetate/hexane (0-50%). 10.3 g of the title compound were obtained as a brown solid.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7.28(d, 2H); 7.20(d, 2H); 7.07-7.02(m, 4H); 6.25(s, 1H); 4.39(s, 2H); 2.33(s, 3H); 0.89(s, 9H); 0.05(s, 6H)

25 Intermediate 7b



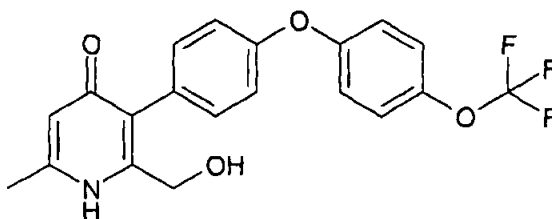
2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)methyl)-6-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxyphenyl)-4H-pyran-4-one

In a 25 mL 2-neck round bottom flask were placed Intermediate 6 (500 mg) and dry toluene (4 mL) and the resulting solution was deoxygenated by bubbling argon through it

for 15 min. Bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride (ALDRICH, 43.5 mg) and a solution of Intermediate 20 (420 mg) in dry ethanol (9 mL) were added and the resulting mixture was deoxygenated again by bubbling argon for 15 min, then sodium carbonate (525 mg) was added. After 3 h 15 minutes heating at 80°C under argon atmosphere the mixture was cooled to room temperature, filtered, washed with toluene/methanol and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in tert-butyl-methyl ether and washed with 1N NaOH (2x), H₂O and NaOH, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The caramel oily residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with mixtures ethyl acetate/hexane (0-70%). 460 mg of the title compound were obtained as a caramel oil.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.46(m, 1H); 7.36(m, 1H); 7.32-7.29(m, 3H); 7.24-7.20(m, 1H); 7.05(d, 2H); 6.25(s, 1H); 4.39(s, 2H); 2.33(s, 3H); 0.89(s, 9H); 0.04(s, 6H)

Intermediate 8a



2-(Hydroxymethyl)-6-methyl-3-[4-((4-(trifluoromethyl)oxy)phenyl)oxy]phenyl]-4(1H)-pyridinone

METHOD A

To a solution of Intermediate 7a (10.1 g) in ethanol (60 mL) was added 30% aqueous ammonia (200 mL). The suspension obtained was placed into a steel reactor and heated at 140 °C under 20 bars (300 psi) pressure for 8.5 h, then allowed to cool to room temperature overnight. The precipitate was filtered and washed with H₂O (700 mL) and ethyl acetate (20 mL), and dried under vacuum to afford 5.39 g of the title compound as a grey powder after drying under vacuum.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 10.84(bd, 1H); 7.39(d, 2H); 7.21(d, 2H); 7.12(d, 2H); 7.02(d, 2H); 5.98(s, 1H); 5.49(bd, 1H); 4.22(s, 2H); 2.24(s, 3H).

METHOD B

A solution of Intermediate 23 (0.365g) in dry THF (10ml) was cooled to -75°C under Argon atmosphere. A solution of n-BuLi (1.4 ml, 1.78M in hexanes) was added and the mixture was stirred under Ar for 40 minutes, then 0.16 ml of N-methoxy-N-methyl-acetamide were added. The mixture was stirred at -75°C for 3h. HPLC analysis showed there was remaining starting material. Additional amounts of n-BuLi (1.4 ml, 1.78M in hexanes) and N-methoxy-N-methyl-acetamide (0.050 ml) were added consecutively and the mixture allowed to stir under Ar atmosphere at -75°C for 1h. 2N HCl (5 ml) was added and the

42

mixture stirred at room temperature for 1h, then water (50 ml) and t-BuOMe (50 ml) were added and the mixture partitioned. The organic layer was washed with water (50 ml), 10% NaHCO₃ (50 ml) and brine (50 ml). It was dried over Na₂SO₄, then concentrated to dryness to afford 0.425g of an orange oil. It was dissolved in t-BuOMe (20 ml) and
5 activated charcoal (0.3g) was added. The mixture was stirred for 3h at room temperature, filtered and evaporated to dryness. 0.38g of crude material were obtained in this way, which were used for the next step without further purification. The crude product obtained as described above (0.38g) was dissolved in EtOH (20 ml) and 10% palladium on activated charcoal (50 mg) was added onto the solution. The mixture thus obtained was
10 hydrogenated for 6h (2 bar pressure of hydrogen). Additional Pd(C) (50 mg) was added and the mixture hydrogenated under the same conditions for 18h. Filtration of catalyst and evaporation of the solvent to dryness gave 0.375g of crude product, which was dissolved in EtOAc (3 ml) and allowed to crystallize at room temperature overnight then in the fridge for 6 h. The product was filtered and washed with EtOAc and dried under
15 vacuum. 0.17 g of the title compound were obtained as a white solid.
¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 10.84(bd, 1H); 7.39(d, 2H); 7.21(d, 2H); 7.12(d, 2H); 7.02(d, 2H); 5.98(s, 1H); 5.49(bd, 1H); 4.22(s, 2H); 2.24(s, 3H).

METHOD C

20 To a mixture of Intermediate 23 (0.548g) and anhydrous lithium chloride (0.572g) in dry tetrahydrofuran (15ml) under argon atmosphere was added redistilled diisopropylamine (0.63ml) and the mixture cooled to -75°C. A solution of n-BuLi (2 ml, 1.7M in hexanes) was added portionwise and the mixture was stirred under argon atmosphere at -75°C for 1 hour, then N-methoxy-N-methylacetamide (0.225ml) was added dropwise and the mixture
25 stirred at -75°C for 4h. 2N HCl (10 ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 0.5h, then 1N HCl (75 ml) and t-BuOMe (75 ml) were added and the mixture partitioned. The organic layer was washed with 1N HCl (2x75 ml), 10% NaHCO₃ (75 ml), water (75 ml) and brine (75 ml). It was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford 0.62g of a pale brown oil as a crude product which was used for the
30 next step without further purification.
The crude product (0.62g) was dissolved in EtOH (25 ml) and 10% palladium on activated charcoal (60 mg) was added under nitrogen atmosphere onto the solution. The mixture thus obtained was hydrogenated for 8h (2 bar H₂ pressure) in a Parr apparatus. Additional 10% palladium on activated charcoal (60 mg) was added and the mixture hydrogenated
35 under the same conditions for 14h.
The mixture was filtered through a Nylon 0.45 μm membrane and washed with 2:1 CH₂Cl₂/MeOH (3x5ml). Elimination of the solvents to dryness gave 0.61g of crude product

which were dissolved in EtOAc (5 ml). To this solution was added 1ml of hexane, then allowed to crystallize at room temperature then placed in the fridge overnight. The solid obtained was filtered off, washed with 3:2 hexane/ethyl acetate mixture (2x4ml) and dried under vacuum to give 0.42 g of the title compound as a white solid.

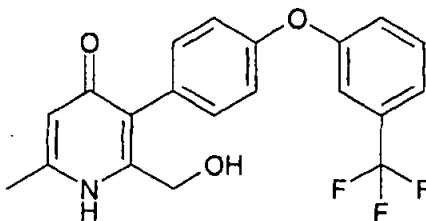
- 5 ¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 10.84(bd, 1H); 7.39(d, 2H); 7.21(d, 2H); 7.12(d, 2H); 7.02(d, 2H); 5.98(s, 1H); 5.49(bd, 1H); 4.22(s, 2H); 2.24(s, 3H).

METHOD D

- 10 A solution of Intermediate 23 (160mg) in dry tetrahydrofuran (2ml) was cooled to -78°C under argon atmosphere. A solution of n-BuLi (0.44ml, 2.5M in hexanes) was added dropwise and the mixture was stirred under argon atmosphere for 30 minutes at -78°C, then N-methoxy-N-methylacetamide (0.056ml) was added and the mixture stirred. After approx 30 min the mixture turned into a thick gel and the reaction warmed up to -50°C over 2h to allow the mixture to become more fluid. The reaction mixture was warmed to -
- 15 5°C and 6N HCl (10 ml) was added. The mixture was stirred for 2h, then neutralised (to approx. pH 7-8) with 10% NaHCO₃ and extracted with t-BuOMe three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with EtOAc-Hexane 10:90 to 50:50 to afford 45mg (28%) of the starting
- 20 Intermediate 23 and 121mg (67%) of 1-{3-(hydroxymethyl)-4-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-5-isoxazolyl}-2-propanone as yellow oil.
- ¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆): 7.34(d, 2H); 7.22(d, 2H); 7.06(d, 2H); 7.05(d, 2H); 4.72(d, 2H); 3.88(s, 2H); 2.45(bs, 2H); 2.26(s, 3H).

- 25 The product above described (0.114g) was dissolved in EtOH (20 ml) and 10% palladium on activated charcoal (15 mg) was added onto the solution. The mixture thus obtained was hydrogenated for 6h (2 bar H₂ pressure) in a Parr apparatus. Additional 10% palladium on activated charcoal (15 mg) was added and the mixture hydrogenated under the same conditions for 16h.
- 30 The mixture was filtered through a nylon 0.45 μm filter. Elimination of the solvents to dryness gave 0.1 g of crude product which was triturated with EtOAc (1 ml). The solid obtained was filtered off and dried under vacuum to give 0.061 g of the title compound as a yellowish solid (Intermediate 8a).
- ¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 10.97(bd, 1H); 7.39(d, 2H); 7.21(d, 2H); 7.12(d, 2H); 7.02(d, 2H); 5.98(s, 1H); 5.49(bd, 1H); 4.22(s, 2H); 2.24(s, 3H).
- 35

Intermediate 8b

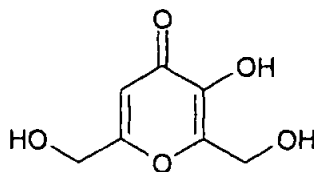


2-(Hydroxymethyl)-6-methyl-3-(4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

To a solution of Intermediate 7b (455 mg) in ethanol (13 mL) was added 30% aqueous ammonia (60 mL). The suspension obtained was placed into a steel reactor and heated at 140 °C. After 8.5 h of heating, the reactor was allowed to cool to room temperature overnight. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting aqueous solution freeze-dried to afford 316 mg of a brown solid. This solid was washed with ethyl acetate (12 mL), filtered and dried under vacuum to give 161 mg of the pure compound as a white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 10.97(bd, 1H); 7.63(t, 1H); 7.48(d, 1H); 7.33-7.30(m, 2H); 7.24(d, 2H); 7.06(d, 2H); 5.96(s, 1H); 5.52(t, 1H); 4.22(s, 2H); 2.24(s, 3H)

Intermediate 9 (J. Am. Chem. Soc.; EN; 121; 30; 1999; 7020 - 7025.)

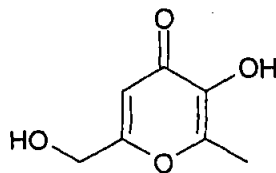


3-hydroxy-2,6-bis(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one

In a 100 mL round bottom flask were added Kojic acid (FLUKA, 5 g), 1N NaOH (39 mL) and H₂O (10 mL). The mixture was cooled (ice/water bath) and 37% aqueous formaldehyde (ALDRICH, 2.9 mL) was added dropwise. After 34 h at room temperature additional 37% aqueous formaldehyde (ALDRICH, 0.5 mL) was added dropwise and the solution allowed to stir for 18 h. The mixture was acidified by adding concentrated HCl, and the solvent eliminated to dryness under vacuum to give a crude product which was treated with chilled water to afford a solid precipitated which was filtered and vacuum dried. 3.056 g of the title compound were obtained as a white solid. The filtrate was concentrated under vacuum and a second crop of solid separated. An additional 1.154 g of the title compound were obtained.

¹H-NMR(δ, ppm, CD₃OD): 6.46(s, 1H); 4.61(s, 2H); 4.43(s, 2H)

Intermediate 10

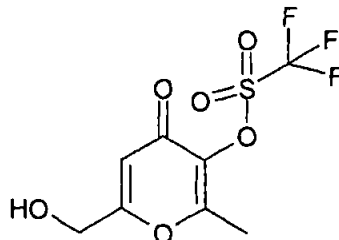


3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-4H-pyran-4-one

To a suspension of Intermediate 9 (6.56 g) in water (22.8 mL) at 50°C was added zinc dust (PANREAC, 4.98 g) and HCl conc. (11.43 mL) dropwise and the mixture was heated at 70-80°C for 5 h. The excess zinc was removed by hot filtration through celite and the filter cake washed with chilled water. To the aqueous solution was added solid NaCl until a solid separated. This solid was which was filtered off and dried under vacuum to obtain 3.16g of the title compound.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 8.69(s, 1H); 6.26(s, 1H); 5.63(t, 1H); 4.26(d, 2H); 2.26(s, 3H)

Intermediate 11

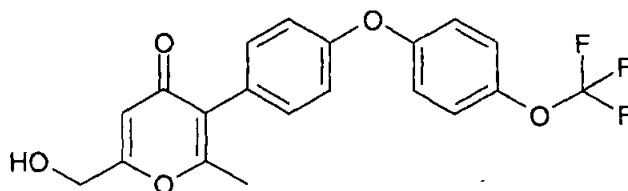


6-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-oxo-4H-pyran-3-yl trifluoromethanesulfonate

To a solution of Intermediate 10 (180 mg) in dry N,N-dimethylformamide (9 mL) under N₂ atmosphere were added potassium carbonate (ALDRICH, 478 mg) and N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (FLUKA, 412 mg). After stirring for 0.5 h at room temperature, 1N NH₄Cl was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N NH₄Cl (4x), 0.5N NaOH and brine, dried over Mg₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (96% CH₂Cl₂/MeOH) to afford 166 mg of the title compound as a white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 6.57(s, 1H); 4.51(d, 2H); 2.83(t, 1H); 2.42(s, 3H)

Intermediate 12a



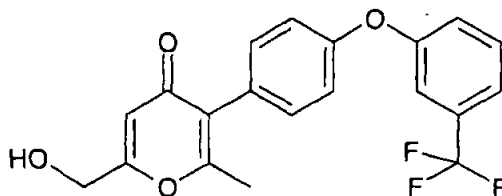
6-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-[4-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)oxy]phenyl]-4H-pyran-4-one

In a 2-necked round bottom flask were placed Intermediate 11 (160 mg), dry toluene (1.7 mL) and dry ethanol (0.5 mL). The resulting solution was deoxygenated by bubbling N₂.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (ALDRICH, 38 mg) followed by a solution of Intermediate 19 (215 mg) in dry ethanol (4 mL) and sodium carbonate (235 mg) were added. The mixture was deoxygenated under N₂ atmosphere and heated at 80°C for 4 h. The mixture was concentrated to dryness, 1N NH₄Cl and ethyl acetate were added and stirred for 10 minutes. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (1%, 2% methanol/dichloromethane) to afford 202 mg of the title compound as orange oil.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.23-7.19(m, 4H); 7.08-7.02(m, 4H); 6.49(s, 1H); 5.30(s, 1H); 4.50(d, 2H); 2.46(t, 1H); 2.24(s, 3H)

Intermediate 12b

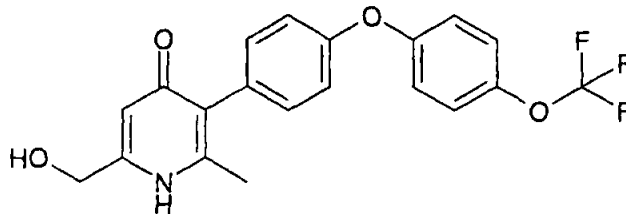


6-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-(4-((3-(trifluoromethyl)phenyl)oxy)phenyl)-4H-pyran-4-one

Intermediate 12b was prepared by a method analogous to that described for Intermediate 12a using Intermediate 11 (2.3 g) in toluene (24 mL), Bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride (ALDRICH, 280mg) as catalyst, Intermediate 20 (2.7 g) in EtOH (55.86 mL) and sodium carbonate (3.38 g). The mixture was heated at 85 °C for 40 minutes, cooled, filtered through a pad of celite, which was washed with ethyl acetate and the solvent evaporated. The crude product was dissolved in EtOAc, washed with NH₄Cl 1N (1x), H₂O (1x), NaHCO₃ sat. (1x) and NaCl (1x), dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (EtOAc-hexane 0-100%) gave a first fraction of 931mg of the title compound along with an impure sample which was further re-purified by column chromatography to afford an additional 510mg of the title compound as a yellow solid.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.49-7.33(m, 3H); 7.23(m, 3H); 7.05(d, 2H); 6.53(s, 1H); 4.51(s, 2H); 2.25(s, 3H).

Intermediate 13a

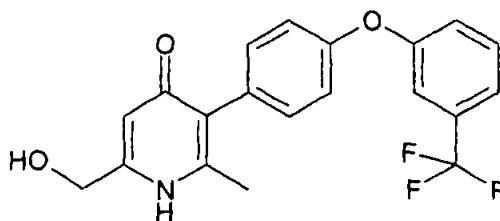


6-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-[4-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

A suspension of 195 mg of Intermediate 12a in methanol (2 mL) was introduced into a microwave tube with magnetic stirring. 30% aqueous ammonia (3 mL) was added and the resulting suspension heated at 140 °C for 30 minutes under microwave radiation. Upon cooling, the crude product was diluted with water and filtered under vacuum. The solid was washed with acetonitrile to give 92 mg of the title compound as an off-white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 11.09(bd, 1H); 7.39(d, 2H); 7.19(d, 2H); 7.12(d, 2H); 7.02(d, 2H); 6.07(s, 1H); 5.51(bd, 1H); 4.33 (bd, 2H); 2.10(s, 3H)

10 Intermediate 13b



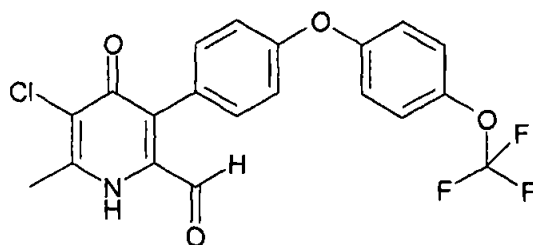
6-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-(4-((3-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)-4(1H)-pyridinone

To a solution of Intermediate 12b (200 mg) in methanol (1.5 mL) was added commercial 30% aqueous ammonia (3.5 mL) with stirring. The reaction was run at 140 °C for 30 minutes under microwave radiation. Upon cooling, the crude product was diluted with water and filtered under vacuum. The solid was washed with acetonitrile to give 104 mg of the title compound as an off-white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 11.08(bs, 1H); 7.62(m, 1H); 7.48(d, 1H); 7.32(m, 2H); 7.21(d, 2H); 7.06(d, 2H); 6.07(m, 1H); 5.5(m, 1H); 4.32(s, 2H); 2.09(s, 3H).

20

Intermediate 14



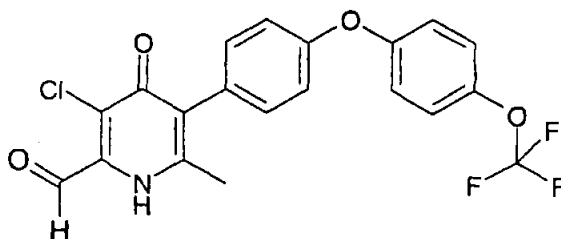
5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-(4-((4-(trifluoromethoxy)phenoxy)phenyl)-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde

To a solution of Example 1 (0.506 g) in dichloromethane (5 mL) was added DMSO (3.49 mL) and triethylamine (1.26 mL) dropwise. This mixture was cooled to 0 °C to which was added sulphur trioxide-pyridine complex in small portions (0.947 g). The reaction temperature was allowed to warm to room temperature and the mixture stirred for 21 hours. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with water (3 x 40 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give brown oil which was purified by column chromatography on silica gel by using

dichloromethane as first eluent, then mixtures methanol/dichloromethane v/v 1:600, 1:500, 1:400 and 1:200). A total amount of 424mg of the title compound were obtained after evaporation of the solvent in the appropriate fractions.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 9.66 (s, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12-7.06 (m, 4H), 2.60 (s, 3H); [ES MS] m/z 424 (MH⁺).

Intermediate 15

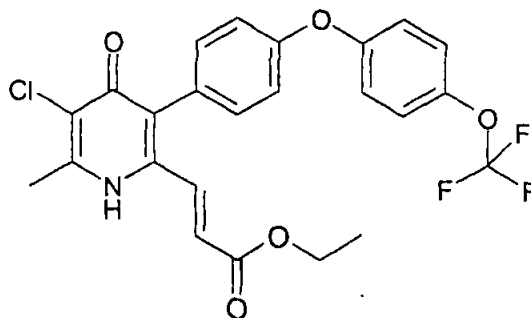


3-Chloro-6-methyl-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde

To a suspension of Example 3 (0.422 g) in dichloromethane (4.25 mL) was added under argon atmosphere anhydrous DMSO (3 mL). The resulting solution was cooled in an ice-water bath and triethylamine (1 mL) was added followed by sulphur trioxide-pyridine complex (0.788 g). The mixture was allowed to warm to room temperature overnight. After 20h of stirring the mixture was washed with water (5x), dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. 380 mg of the title compound were obtained as a yellow powder.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 10.33(s, 1H); 7.22(m, 4H); 7.06(m, 4H); 2.30(s, 3H).

Intermediate 16



Ethyl (2E)-3-{5-chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinyl}-2-propenoate

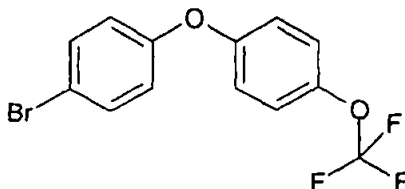
To a solution of Intermediate 14 (0.154g) in dichloromethane (7.20 mL) under argon atmosphere was added (carbethoxymethylene)-triphenylphosphorane (0.190g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then washed with water (3x5 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give a mixture of *trans/cis* α, β-unsaturated esters. The crude product was

purified by column chromatography on silica gel (eluent CH₃OH/CH₂Cl₂ 0-5%). 0.058 g of the title product were obtained as a yellow solid.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.41 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, 3H)

5

Intermediate 17



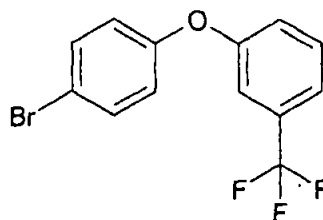
1-Bromo-4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)benzene

A solution of 4-bromophenol (0.173 g) in 4 mL of 1-methyl-2-pyrrolidone under argon atmosphere was treated with 4-(trifluoromethoxy)iodobenzene (0.313 mL), 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (0.046 mL) and caesium carbonate (0.652 g). The slurry was degassed by bubbling argon for 15 min and copper(I) chloride (0.099 g) was added. The reaction mixture was degassed by bubbling argon for 15 min, then heated to 100° C under argon for 5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and added dropwise to 30 mL of tert-butyl-methyl-ether. The slurry was filtered and the solids washed with tert-butyl-methyl-ether (3x20 mL). The combined filtrates were washed subsequently with 1N NaOH (50 mL), water (50 mL), 2N HCl (50 mL), 1N HCl (50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL). The resulting organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane to afford 0.15 g of the title compound as a colourless liquid.

20

¹H-NMR(d, ppm, CDCl₃): 7.45(m, 2H); 7.20(m, 2H); 6.99(m, 2H); 6.90(m, 2H)

Intermediate 18



1-[(4-bromophenyl)oxy]-3-(trifluoromethyl)benzene

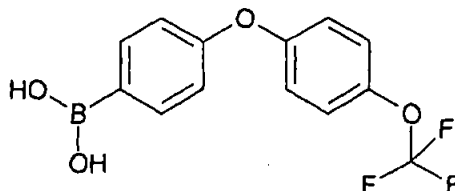
In a 2-neck round bottom flask were added 4-bromophenol (ALDRICH, 500 mg) and 1-methyl-2-pyrrolidone (ALDRICH, 12 mL) under argon atmosphere. Then 3-iodobenzyltrifluoride (ALDRICH, 1.18 g), 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione (ALDRICH, 0.133 mL) and powdered caesium carbonate (ALDRICH, 1.88 g) were added and the mixture was stirred for 15 minutes under argon atmosphere. Finally, copper(I) chloride (ALDRICH, 143 mg) was added and the mixture was stirred for 20 minutes under argon atmosphere. The resulting mixture was heated at 105°C for 3.5 h and cooled at room

30

temperature. Tert-butyl-methyl ether (60 mL) was added, the mixture was stirred for 15 minutes, filtered to removed the solid (copper salts) and washed with tert-butyl-methyl-ether. The filtrate was washed with 2N HCl (70 mL), 1N HCl (70 mL), 2N NaOH (2x60 mL) and brine (70 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give 964 mg of the title compound.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.48(d, 2H); 7.44(d, 1H); 7.36(d, 1H); 7.24(s, 1H); 7.15(m, 2H); 6.91(d, 2H)

Intermediate 19

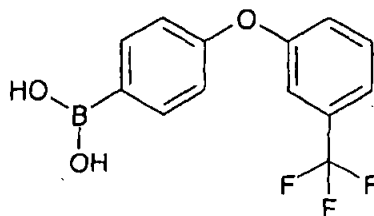


4-([4-[(Trifluoromethyl)oxy]phenyl]oxy)phenylboronic acid

To a solution of Intermediate 17 (4.53 g) in dry tetrahydrofuran (100 mL) at -75° C was added triisopropyl borate (4.1 mL). The mixture was cooled to -78°C to which was added dropwise 1.47M n-butyllithium in hexanes (11.1 mL). The mixture was stirred for 3 hours at -75° C, then quenched by addition of 6N HCl (12 mL) and stirred overnight in a bath of acetone and solid carbon dioxide, during which time the reaction had warmed to room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL), the layers separated and the organic layer washed with water (2 x 200 mL) and brine (200 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The solid obtained was treated with 2N NaOH (60 mL), stirred for several minutes, diluted with water (250 mL) to dissolve the observed white solid precipitate, and the solution filtered through a 0.45μm nylon filter. The filtrate was washed with pentane (2x200 mL), the aqueous layer acidified to pH 1.5 with 6N HCl and the precipitate filtered off, washed with water and dried under vacuum to give 3.23 g of the title compound as a pale yellow solid.

¹H-NMR(d, ppm, CDCl₃): 8.01(bs, 2H); 7.85-7.78(m, 2H); 7.43-7.33(m, 2H); 7.15-7.07 (m, 2H); 7.02-6.94(m, 2H).

Intermediate 20



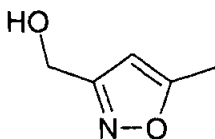
4-([3-(trifluoromethyl)phenyl]oxy)phenylboronic acid

In a 500 mL round bottom flask were added a solution of Intermediate 18 (17.576 g) in dry tetrahydrofuran (100 mL) under argon atmosphere, 100 mL more of tetrahydrofuran and

triisopropyl borate (ALDRICH, 16.63 mL). The mixture was cooled at -78°C and n-butyllithium 1.65 M (ALDRICH, 40.3 mL) was added dropwise. The solution was stirred at -78°C for 4 h and 45 minutes, then 6N HCl (55 mL) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature overnight. Tetrahydrofuran was removed at reduced pressure and tert-butyl-methyl-ether (500 mL) and water (400 mL) were added. The organic layer was washed with Na₂S₂O₅ (400 mL), H₂O (400 mL) and brine (400 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. To the resulting crude product was added 2N NaOH (325 mL) in order to form the sodium salt and water (600 mL) to dissolve it. The aqueous solution was extracted with pentane (2x500 mL) to removed some impurities and it was acidified by addition of 2N HCl (325 mL, pH=1). The white precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum to give 11.0483 g of the title compound as a white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 8.04(s, 2H); 7.83(d, 2H); 7.62(m, 1H); 7.49(d, 1H); 7.30(m, 2H); 7.02(d, 2H)

Intermediate 21

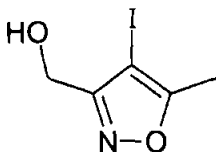


(5-methyl-3-isoxazolyl)methanol

To a suspension of methyl 5-methyl-3-isoxazolecarboxylate (9g, available from ABCR) in dry ethanol (90ml) in an ice bath under nitrogen, was added portionwise sodium borohydride (3.6g) and the mixture was stirred at room temperature for 3h. The mixture was cooled with an ice bath and hydrolized carefully by adding 1N HCl (120ml) until pH<7. The mixture was concentrated under vacuum in order to eliminate ethanol and the resulting aqueous solution neutralized with aqueous NaOH (firstly 5N, then 1N), until pH 6-7. The aqueous solution was extracted with DCM (6x50 ml) and the combined organic layers washed with brine (50 ml), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to afford the title compound (6g) as a yellowish oil. The aqueous layer was re-extracted with DCM (3x50 ml) and the new combined organic layers dried again over sodium sulphate, filtered and the solvent evaporated to dryness. An additional amount (1g) of the title compound was obtained as a yellowish oil. Both samples (7g total amount) were used together for the next step.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 6.03(s, 1H); 4.70(s, 2H); 2.42(s, 3H)

Intermediate 22



(4-iodo-5-methyl-3-isoxazolyl)methanol

METHOD A

To a suspension of silver trifluoroacetate (13.25g) in dry DCM (175 ml) was added at room temperature a solution of Intermediate 21 (6.25g) in dry DCM (25ml). After 30 minutes of stirring Iodine (15.25g) was added portionwise and the mixture stirred for 30 minutes at room temperature, then heated to 48°C under nitrogen for 3h. Additional amounts of silver trifluoroacetate (1.3g) and Iodine (1.5g) were added and heating continued for 2h, then allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was diluted with DCM (60ml) and filtered off and washed with DCM (3 x 30 ml). The resulting filtrate and washings were washed successively with water (200 ml), 10% Na₂S₂O₅ (200 ml), 10% NaHCO₃ (200 ml), water (200 ml) and brine (200 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford 14.55g of an oily material which became solid. It was triturated with heptane (8 ml) and the resulting solid filtered and dried under vacuum.

A first crop (6.2g) of the desired compound was obtained in this way as a white solid. The combined organic washings were evaporated to dryness to afford 7.5g of an oily residue which was passed through a short pad of silica gel, eluting with hexane and hexane/EtOAc 4:1. Evaporation of solvent of the appropriate fractions gave an oily material which was dissolved in MeOH (15 ml) and treated with 1N HCl (10 ml) and 10% Na₂S₂O₅ (10ml) for 30 minutes. The solvents were eliminated to dryness and the residue partitioned between EtOAc (150 ml) and 1N HCl (100 ml). The organic layer was washed successively with 10% Na₂S₂O₅ (100 ml), saturated NaHCO₃ (100 ml) and brine (100 ml), then dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness to afford 4.75 g of a yellowish solid, which was triturated with heptane (6 ml), filtered, washed with heptane (4 ml) and dried under vacuum to obtain a second crop (4.5 g) of the desired compound as a white solid.

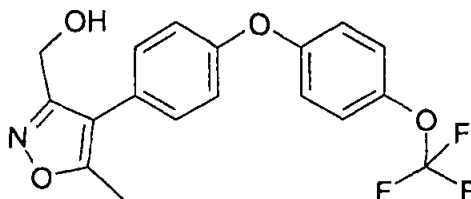
METHOD B

To a suspension of ICl (6.3g) in water (75 ml) was added the hydroxymethyl-methylisoxazole (3.4g) followed by TFA (11.1 ml). The mixture was heated at 65°C under nitrogen. After 2h of heating, additional ICl (1g) was added and the mixture heated for 2.5h. The mixture was allowed to cool to room temperature, then diluted with water (150 ml) and treated with 10% Na₂S₂O₅ (25ml). The mixture was made basic by addition of solid Na₂CO₃ (15g) portionwise (pH=7.5-8.0), then extracted with dichloromethane (1x100 ml + 2x75ml). The combined organic layers were washed with water (50ml) and brine

(50ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford 6.58g of the title compound as a whitish solid (91% yield).

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 4.68(d, 2H); 2.47(s, 3H); 2.12(t, 1H)

5 Intermediate 23

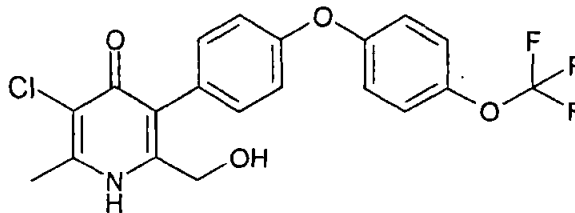


5-methyl-4-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-3-isoxazolylmethanol

A mixture of Intermediate 22 (5.976g), Intermediate 19 (7.97g) and 10% palladium on activated charcoal (1.25g) in ethanol (150 ml) was deoxygenated by bubbling nitrogen for 30 min, then 10% NaHCO₃ solution (75 ml) was added dropwise onto it. The mixture was heated to 85°C for 5h under nitrogen atmosphere, then allowed to cool to room temperature and stirred overnight. The mixture was filtered through a nylon membrane (0.45 μm) and the filter cake washed with DCM/MeOH 2:1 (3x75 ml). 1N NaOH (15 ml) was added and the organic solvents removed under reduced pressure. A black solid appeared, which was eliminated by filtration. The filter cake was washed with some DCM/MeOH 2:1 mixture. Water (60 ml) was added and elimination of organic solvents continued to afford an aqueous suspension containing a solid precipitate. The solid was filtered, then washed with 1N NaOH (3x50 ml) and water (4x50 ml). Once it was dried under vacuum the solid was washed with heptane (3x50 ml) and finally dried. 8.828g of the title compound were obtained as a white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, CDCl₃): 7.37(m, 2H); 7.25(m, 2H); 7.06(m, 4H); 4.72(d, 2H); 2.46(s, 3H); 2.11(t, 1H)

Example 1



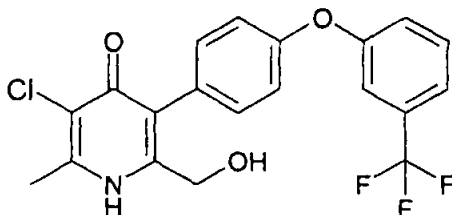
3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

In a 500 mL round bottom flask was dissolved Intermediate 8a (5.25 g) in dichloromethane/methanol v/v 2:1 (135 mL). The mixture was cooled at 0°C under argon

atmosphere with stirring and after 30 min trichloroisocyanuric acid (ALDRICH, 1.26 g) was added. The solution was stirred under nitrogen atmosphere for 50 minutes, filtered and washed with dichloromethane/methanol v/v 2:1 (60 mL). The filtrate was evaporated to dryness, 10% sodium carbonate was added (30 mL) and the mixture was stirred. The solid was filtered and washed with H₂O (100 mL), 10% Na₂CO₃ (2x30 mL), H₂O (2x50 mL) and acetonitrile (2x15 mL and 1x20 mL), dried under vacuum to give 4.66 g of the title compound as a off-white powder.

¹H-NMR δ ppm, DMSO-d₆: 11.50(bd, 1H); 7.40(d, 2H); 7.24(d, 2H); 7.14(d, 2H); 7.04(d, 2H); 5.58(bd, 1H); 4.23(s, 2H); 2.44(s, 3H). [ES MS] m/z 426 (MH⁺).

Example 2

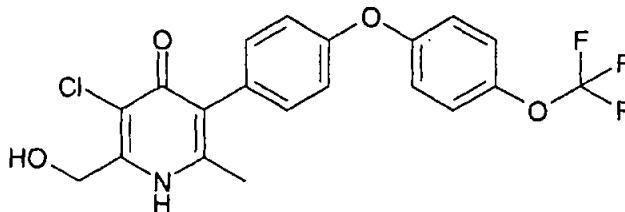


3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

In a 25 mL round bottom flask was dissolved Intermediate 8b (155 mg) in dichloromethane/methanol v/v 2:1 (9 mL). The mixture was cooled at 0°C under argon atmosphere and trichloroisocyanuric acid (ALDRICH, 40 mg) was added. The solution was stirred under nitrogen atmosphere at 0°C for 55 minutes, filtered and washed with dichloromethane/methanol v/v 2:1 (13 mL). The filtrate was evaporated to dryness, 10% sodium carbonate was added and the mixture was stirred. The solid was filtered and washed with 10% Na₂CO₃ (2x) and acetonitrile (6 mL), dried under vacuum to give 130 mg of the title compound as a white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 11.50(bd, 1H); 7.64(t, 1H); 7.50(d, 1H); 7.34-7.32(m, 2H); 7.26(d, 2H); 7.08(d, 2H); 5.59(bd, 1H); 4.243(s, 2H); 2.45(s, 3H).

Example 3



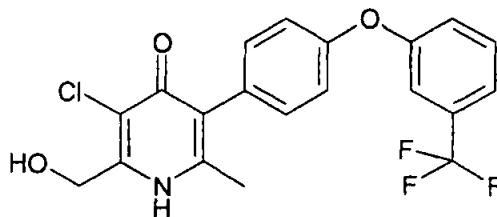
3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

To a solution of Intermediate 13a (80 mg) in dichloromethane/methanol v/v 2:1 (5 mL) was added at 0°C under nitrogen trichloroisocyanuric acid (ALDRICH, 19.5 mg). The solution

was stirred under nitrogen atmosphere at 0°C for 2 h, filtered and washed with dichloromethane/methanol v/v 2:1 (60 mL). The filtrate was evaporated to dryness and purified by chromatography (3, 5 and 10% MeOH/CH₂Cl₂) to afford 55.1 mg of the title compound as a white solid.

- 5 ¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 11.30(bd, 1H); 7.40(d, 2H); 7.21(d, 2H); 7.14(d, 2H); 7.04(d, 2H); 5.89(bd, 1H); 4.58(s, 2H); 2.16(s, 3H).

Example 4



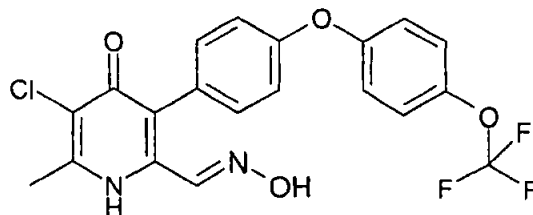
- 10 3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-(4-([3-(trifluoromethyl)phenyl]oxy)phenyl)-4(1H)-pyridinone

To a solution of intermediate 13b (214 mg) in mixture dichloromethane/methanol v/v 2:1 at 0 °C, was added trichloroisocyanuric acid (53 mg). The mixture was stirred at this temperature for 40 min. The crude product was filtered, concentrated and the mixture obtained was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol 5%).

15 Evaporation of the solvent in the appropriate fractions gave a solid which was triturated with acetonitrile, filtered and then dried under vacuum to afford the title compound (85 mg) as a white solid.

- 20 ¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 11.31(bs, 1H); 7.64(m, 1H); 7.50(d, 1H); 7.34(m, 2H); 7.21(d, 2H); 7.08(d, 2H); 5.89(m, 1H); 4.58 (m, 2H); 2.16(s, 3H). [ES MS] m/z 410 (MH⁺).

Example 5



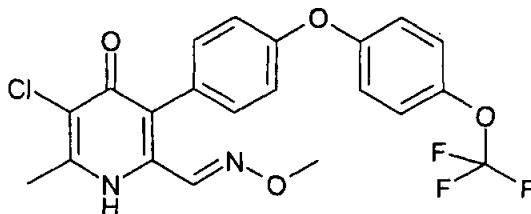
- 25 5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-((4-((trifluoromethyl)oxy)phenyl]oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime

Intermediate 14 (0.204g) and hydroxylamine hydrochloride (0.167g) were mixed in ethanol (3.37 mL) under argon atmosphere, then was added pyridine (0.167mL) and heated at reflux (75-80 °C) for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under vacuum to give a beige powder which was triturated with water and filtered. The solid obtained was

30 washed with water, and then dried under vacuum to afford 0.166 g of the title compound as a white powder.

¹H NMR (δ, ppm, CD₃OD): 7.66 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 2.57 (s, 3H). [ES MS] m/z 439 (MH⁺).

Example 6

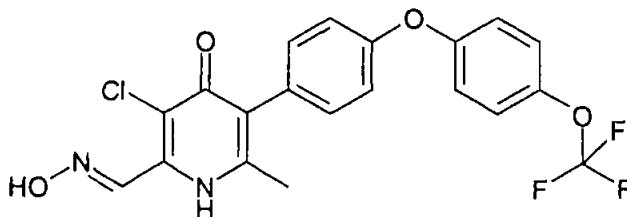


5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-((4-(trifluoromethoxy)phenoxy)phenoxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde-O-methyloxime (stereochemistry unknown)

Intermediate 14 (0.100g) and methoxylamine hydrochloride (0.079g) were mixed in ethanol (1.65mL) under argon atmosphere, then was added pyridine (0.079 mL) and heated at 75 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum to give syrup which was dissolved in methanol. To this solution was added a 2:1 mixture of dichloromethane/hexane. The crude product was concentrated under vacuum to give yellow solid which was filtered and washed with water, and then dried under vacuum to afford 0.088 g of the title compound as a white powder.

¹H NMR (δ, ppm, CD₃OD): 7.67 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.15-7.07 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). [ES MS] m/z 453 (MH⁺)

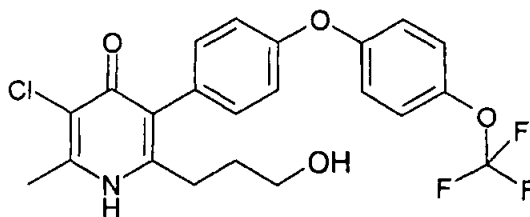
Example 7



3-chloro-6-methyl-4-oxo-5-[4-((4-(trifluoromethoxy)phenoxy)phenoxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime (stereochemistry unknown)

Intermediate 15 was dissolved under inert atmosphere in EtOH (2.8 mL). Then hydroxylamine hydrochloride (139 mg) and pyridine (0.139 mL) were added and the mixture heated under reflux for aprox 2h. The mixture was cooled and concentrated to dryness. The resulting crude product was diluted with water and washed several times with water. The resulting solid was then triturated with acetonitrile for 2 h and then filtered, washed with acetonitrile and vacuum dried to afford the title compound (50 mg) as an off-white solid.

¹H-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆): 12.35(s, 1H); 11.52(s, 1H); 8.32(s, 1H); 7.40(d, 2H); 7.20(d, 2H); 7.15(d, 2H); 7.05(d, 2H); 2.17(s, 3H). [ES MS] m/z 439 (MH⁺).

Example 8

3-chloro-6-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone

- 5 To a solution of Intermediate 16 (0.113g) in THF (1.50 mL) at 0 °C under argon atmosphere was slowly added a 1.5 M solution of diisobutyl aluminium hydride in hexane (DIBAH, 0.89 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. After 22 hours the mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over
- 10 anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a brown oily crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (eluent dichloromethane/methanol, 0-5%). 0.032 g of a mixture of the title product and the partially hydrogenated 3-hydroxy-1-propenyl derivative were obtained. In order to complete the reaction, to a solution of this mixture in ethyl acetate (2.5 mL) under N₂
- 15 atmosphere was added palladium 10% w/w on activated charcoal (0.008 g) and the solution was allowed to react with 1.38 x 10⁵ Pa (20 psi) of hydrogen gas for 21 hours. The catalyst was removed by filtration, washing successively with ethyl acetate (2x5 mL) and methanol (1x5 mL) and the solvents were evaporated to dryness under vacuum to give a black oil, which was purified by column chromatography on silica gel (eluent
- 20 methanol/dichloromethane 0-5% and methanol/diethyl ether 0-5%). 0.013 g of the pure title product were obtained as a yellow solid.
- ¹H NMR (δ, ppm, DMSO): 7.40 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.38 (s, 5H), 1.63-1.53 (m, 2H). [ES MS] m/z 454 (MH⁺).

25 **Biological Assays**

The compounds of this invention may be tested in one of several biological assays to determine the concentration of compound which is required to have a given pharmacological effect.

30

In vitro anti-malarial activity against *Plasmodium falciparum*.

IC₅₀ assay / [³H]-Hypoxanthine assay

1. Materials

Parasite.

- 35 *Plasmodium falciparum* strains.

Culture medium.

The culture medium comprised RPMI 1640 with 25mM HEPES, sodium bicarbonate and glutamine (GIBCO™ cat. ref.: 52400), supplemented with 10% of pooled human sera AB (Irvine Scientific, cat. ref.: 5009) and HT supplement (0.15 mM hypoxanthine and 24 µM thymidine), (GIBCO™ cat. ref.: 41065). Human sera were decomplexed 30 min. at 56°C, aliquoted and stored frozen at -20°C until use in this culture medium.

This culture medium ("complete medium") was usually prepared fresh just before use and pre-warmed to 37°C.

Red Blood Cells.

Red blood cells O+ stock suspensions were prepared from whole blood bags coming from incomplete blood donation, provided by the Spanish Red Cross (<25 days after sampling). This "whole blood" was aliquoted and stored at 4°C.

To prepare red blood cells for the assay, the whole blood was centrifuged and washed 3 times with RPMI without serum. The upper phase, containing white blood cells was removed. The washed red blood cells were kept as a 50 % suspension in complete medium. The prepared cells were stored at 4°C and were employed in the assay at any time up to 4 days after preparation.

II. Compounds.

Compound Preparation

Test compounds were dissolved at 2 mg/ml in 100% DMSO on the day of the assay. If necessary, complete dissolution was achieved by gentle heating (the mixture was heated at a temperature <37°C) and sonication (sonication bath).

Before test compounds were added to the parasites, the percentage of DMSO in the compound solution was reduced by further dilutions of the solution with culture medium prepared in the same way as described above for complete medium, but which did not contain hypoxanthine. The final concentration of DMSO in the assay plates was not permitted to exceed 0.2%, so that it did not produce any detectable undesired effects on the development of the parasite. For IC₅₀ determinations, 10 serial 2-fold dilutions were prepared in complete medium in the presence of a constant amount of DMSO. Any obvious signs of insolubility of the stock solutions in 100% DMSO or precipitation when these solutions were diluted in assay media, were recorded.

III. *Plasmodium falciparum* culture (parasite)

Plasmodium falciparum strains were maintained in complete medium at an hematocrit of 5% in continuous culture using a method adapted from that published by Trager and Jensen(1) and Traeger(2).

The parasitemia was calculated by counting the percentage of parasitized erythrocytes by optical microscopy. Thin films of blood were made every day from each culture flask, fixed with methanol and stained for 10 min. in Giemsa (Merck, cat. ref.: 1.09204) at 10 %
5 in buffered water pH 7.2. The glass slides were observed and counted with an optical microscope (Nikon, Eclipse E200) equipped with a 100 X immersion oil objective.

The culture was maintained at an hematocrit of 5%, with a daily change of medium and was diluted when parasitemia had reached about 5%. The parasite population was
10 asynchronous, composed of a stable proportion ($\cong 70\%$) of young trophozoites (ring forms) and showed a regular rate of growth of 3 to 3.5 times the initial number of parasites daily.

Growth was achieved in culture flasks (canted neck, Corning) incubated at 37°C under low
15 oxygen atmosphere (5 % CO₂, 5% O₂, 95 % N₂).

IV. IC₅₀ Assay

[³H] Hypoxanthine incorporation assay was conducted using a method adapted from Desjardins et al. (3). The assays were performed in 96 wells flat bottom microplates.
20

1. Serial dilutions of the test compounds (50µl of a 5X solution / well) were deposited in duplicate. Compounds of the invention were tested in this assay. Chloroquine and Atovaquone were used as control compounds for each assay.

25 2. The inoculum was prepared as a suspension of parasitized red blood cells (PRBCs) at 2.5% of hematocrit and 0.5% of parasitemia in culture medium prepared in the same way as described above for complete medium, but which did not contain hypoxanthine.

30 3. [³H]-Hypoxanthine (Amersham Biosciences, cat. ref.: TRK74) was added extemporaneously to the inoculum suspension at a concentration of 1 µCi/ml (equating to 0.25 µCi /well). 200 µl of the resulting suspension was distributed into each well (other than the control well H12 described below) leading to a final volume of 250 µl per well, at 2% of hematocrit and 0.5 % of parasitemia / well.

35 4. In each plate, 2 columns were reserved for control wells :

- Column 11: **Positive control wells:** PRBCs with 0.2% DMSO - (i) to determine DMSO solvent effect on parasite growth (at a final concentration of 0.2%) and (ii) to compare with cultures treated with test compounds.
40

- Column 12 (comprising wells A12-H12):

A12-D12- **Background value wells:** Uninfected RBCs – blank control to obtain the background reading from RBCs without parasites.

E12-G12- **Solvent effect wells:** PRBCs without DMSO - to determine DMSO solvent effect on PRBCs by comparing these wells with column 11 wells.

5 H12-**Non-radioactive well:** PRBCs with cold hypoxanthine - (i) to carry out a thin blood film to determine parasitemia value after incubation by microscopy and (ii) to ensure that the parasites have grown properly during the assay. (200 μ l of inoculum suspension was prepared as described above (Items 2 and 3) but with non-tritiated hypoxanthine instead of [3 H]-hypoxanthine, then added to this well to a final volume of
10 250 μ l).

5. The plates were incubated for 48 hours at 37°C under low oxygen atmosphere. At the end of the assay, a thin film was made with the non-radioactive sample (well H12) for a visual control of the development of the parasites. Incorporation was stopped by freezing
15 the plates overnight at –80°C.

6. The growth was quantified by measuring the level of incorporation of [3 H]-hypoxanthine into the nucleic acids of the parasite. After thawing the plates, the content of the wells was harvested on glass fibre filters (Wallac, cat. ref.: 1450-421) with a semi-automated
20 cell-harvester (Harvester 96, TOMTEC). The filters were dried and treated with a Melt-on scintillator (Meltilex® A, PerkinElmer cat. ref.: 1450-441). Incorporation of radioactivity was measured with a β -counter (Wallac Microbeta, PerkinElmer).

The assays were repeated at least three independent times.

25

V. Analysis of the data

The value of each well was corrected by subtracting the background value from the absolute value. Background was calculated for each plate as the average value in cpm of
30 the uninfected control wells.

For each concentration of a given test compound, the average (mean) value of the duplicate samples was calculated.

35 For each concentration of each test compound, the percentage of inhibition was then calculated by comparison with the value obtained from a control well containing PRBCs which was diluted with DMSO to achieve the same well volume but in the absence of test compound. The control well used here is the column 11 well described above (taking a mean value over all column 11 wells).

40

Analysis of the data were performed using Excel and GraphPad Prism 3.0 software.

Results were expressed as the average $\pm$ standard deviation of at least 3 independent experiments performed on different days.

VI. Bibliography

- 5 1. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. Science. 1976 Aug 20;193(4254):673-5.
2. Trager W. Cultivation of malaria parasites. Methods Cell Biol. 1994;45:7-26.
- 10 3. Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. Antimicrob Agents Chemother 1979 Dec;16(6):710-8.

15 Compound solubility determination

I. Materials

Compounds

- 20 An amount of 3 mg solid compound with LC-MS purity $\geq$ 95% was required. This amount was split between 3 different glass vials (1.8 ml volume each), placing 1 mg compound into each one.

Solvents and buffers

- 25 Organic solvents of HPLC grade were used. Ultra pure water (Milli-Q grade) was used. Buffers were prepared with ultra pure water and filtered using 0.45 μ nylon filters. The compositions of each solvent employed in this assay are described below (part III).

II. Procedures.

- 30 1. **Procedure for gross solubility determination:**
 - a) 100 μ l of solvent was added to each vial with a digital pipette (Eppendorf Research pro).
 - b) The mixture was subsequently subjected to vortexing for 1 min and sonicated for 5 minutes.
 - 35 c) Steps a) and b) were repeated until a final volume of 1 ml was reached in each vial.
 - d) A microscope was used to examine the sample in each vial.
 - e) The solubility of the compound in each sample was calculated as $<$ the final concentration after all of the sample has dissolved and $>$ the concentration before the last solvent addition.
 - 40 f) The solubility of the compound was calculated to be the mean value of the three vial samples.

2. Determination of equilibrium solubility (assuming chemical stability in the desired solvent is not a problem).

For each of the three vial samples prepared as described above, in which the amount of compound was totally dissolved, the following procedure was subsequently carried out:

- a) A small amount (approx. 0.1mg) of additional solid compound was added to the vial to maintain an excess of the compound in the mixture in the form of undissolved solid.
- b) The samples were magnetically stirred for 24 hr. If required, additional solid compound (0.1 mg) was added to maintain excess of it and then the samples were stirred again.
- c) Then the samples were filtered (Millipore Millex filters nylon 0.2 μ m) and three aliquots were taken (one from each of the three vials) and analysed by LC-MS.
- d) The pH of the final solution in each sample was measured with a pH-meter (WTW pH330i and a pH-electrode Sentix 41).

3. LC-MS assay for analytical quantification

All filtered aliquots were analysed by LC-MS. The analysis was carried out with a Luna 5 μ C18(2) column 4.6x150 mm, using a HP1100 HPLC instrument interfaced with a Waters ZMD-2000 MS spectrometer. The concentration of the final sample as prepared above was calculated from that of a reference calibration curve obtained from serial dilutions of a 2 mM solution of the compound under investigation in DMSO (Aldrich cat. ref.: 27685-5) stock solution.

4. Analysis of data

The analysis of all LC-MS data was performed with MassLynx 3.4 software. Statistical and graphic analysis of data was performed using Microsoft Excel. The concentration (μ M) and solubility (μ g/ml) for each compound was calculated using the peak areas from the sample and those from the calibration curve.

III. Compositions of solvents used in these assays.

A) FaSSIF is a solvent which simulates the Fasted State of the Intestinal Fluid.

(FaSSIF: Fasted State Simulated Intestinal Fluid). Its composition is as given in the table below.

Composition of FaSSIF and the pH 6.8 buffer used in FaSSIF

Composition of FaSSIF		
	Conc.	Quantity per 100 ml
NaTaurochol.	5mM	269 mg
Lecithin	1.5 mM	114 mg
pH 6.8 Buffer	Qs	Qs 100 ml

63

Composition of pH 6.8 Buffer		
	Conc.	Quantity per L
KH ₂ PO ₄	0.029 M	3.947g
KCl	0.22 M	16.401 g
NaOH	Qs pH 6.8	
Water	N/A	Qs 1 L

FaSSIF Preparation procedure.**1. Preparation of 1 L of pH 6.8 buffer solution**

- 1.a. 3.947 g potassium phosphate and 16.401 g potassium chloride were dissolved in approx. 900 ml of water.
- 1.b. The pH was adjusted to 6.8 by slow addition of 0.1N sodium hydroxide (Scharlau SO 0441010C) under magnetic stirring.
- 1.c. The mixture was diluted to a volume of 1000ml with water.

2. Preparation of 100 ml of FaSSIF

- 2.a. 269 mg NaTaurochol. (Aldrich T-4009) was dissolved in approx. 80 ml of pH 6.8 buffer.
- 2.b. 114 mg lecithin (Sigma P-7318) was dissolved in this NaTaurochol/buffer solution (this was carried out with a nitrogen filled glove bag).
- 2.c. The resulting mixture was diluted to a volume of 100 ml with further pH 6.8 buffer
- 2.d. The final solution was covered with a layer of nitrogen or alternative inert gas. The bottle was sealed with parafilm and stored at 4°C.

B) FeSSIF is a solvent which simulates the Fed State of the Intestinal Fluid.

- (FeSSIF: Fed State Simulated Intestinal Fluid). Its composition is as given in the table below.

Composition of FeSSIF and the pH 5.0 buffer used in FeSSIF

Composition of FeSSIF		
	Conc.	Quantity per 100 ml
NaTaurochol.	15mM	806.5 mg
Lecithin	3.8 mM	288 mg
pH 5.0 Buffer	Qs	Qs 100 ml
Composition of pH 5.0 Buffer		
	Conc.	Quantity per L
Glacial Acetic acid	0.137 M	8.250ml
KCl	0.20 M	15.2 g
NaOH	Qs pH 5.0	
Water	N/A	Qs 1 L

Reference(s): Galia, Nicolaides, Horter, Lobenberg, Reppas, and Dressman - Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 5, 1998

FeSSIF Preparation procedure.

- 5 **1. Prepare 1 L of pH 5 buffer solution**
 - 1.a. 15.2 g potassium chloride and 8.25 ml glacial acetic acid were dissolved in approx. 900 ml of water.
 - 1.b. The pH was adjusted to 5 by slow addition of NaOH 0.1N (Scharlau SO 0441010C) under magnetic stirring.
 - 10 1.c The mixture was diluted to a volume of 1000 ml with water.
- 2. Preparation of 100 mL of FeSSIF**
 - 2.a. 806.5 mg NaTaurochol (Aldrich T-4009) was dissolved in 80 ml of pH 5 buffer.
 - 2.b. 288 mg lecithin (Sigma P-7318) was dissolved in this NaTaurochol/buffer solution
 - 15 (carried out with a nitrogen filled glove bag).
 - 2.c. The resulting solution was diluted to a volume of 100 ml with pH 5 buffer.
 - 2.d. The final solution was covered with a layer of nitrogen or alternative inert gas. The bottle was sealed with parafilm and stored at 4°C.
- 20 **C) Solubility at pH 7.4** was determined in phosphate buffered saline (PBS) (Fluka cat. ref.: 79383)
- D) Solubility at pH 1.0** was determined in 0.1N HCl solution (Scharlau AL0744010C)
- 25 **E) Solubility at pH 4.5** was determined in sodium citrate 0.5M solution. (Aldrich 25,127-5)

Results of in vitro activity assay and solubility determination assays

In vitro assay

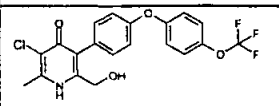
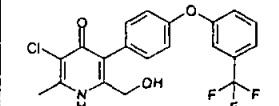
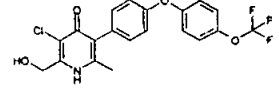
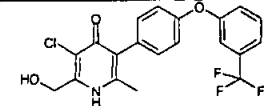
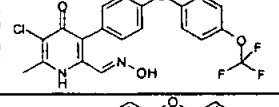
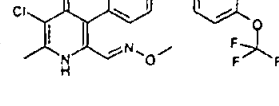
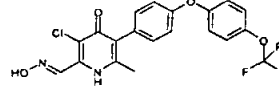
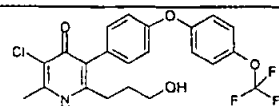
- 30 All Examples of the present invention (Examples 1-8) described hereinabove were found to have an IC₅₀ value of less than 75 ng/ml.

Solubility determination assays

- 35 The solubility of all Examples of the present invention (Examples 1-8) was tested in each of the two solvents FaSSIF and FeSSIF. The data are shown in the table below.

65

Solubility Table

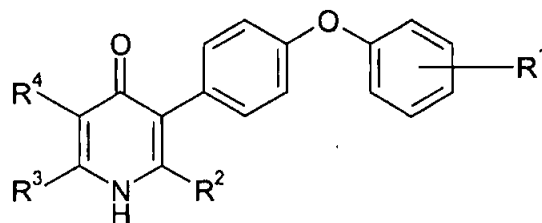
Structure	Example	Solubility in FaSSIF μg/ml	Solubility in FeSSIF μg/ml
	1	**	***
	2	**	**
	3	***	****
	4	**	****
	5	***	****
	6	***	****
	7	**	***
	8	****	****

Key to Table

S = solubility in $\mu\text{g/ml}$		
5	S<1	*
	1<S<5	**
	5<S<10	***
	10<S<50	****

Claims

1. A compound of Formula I:



Wherein:

R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃;

R⁴ represents halo;

One of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH or -HC=N-OR⁵;

R⁵ represents H or C₁₋₃alkyl;

n represents 4;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

2. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to claim 1 wherein R¹ represents Br, Cl, F, CF₃ or OCF₃.

3. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to claim 1 or claim 2 wherein R⁴ represents Br or Cl.

4. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein one of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH, wherein n represents 1-4.

5. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein R³ represents methyl and R² represents -(CH₂)_nOH, wherein n represents 1-4.

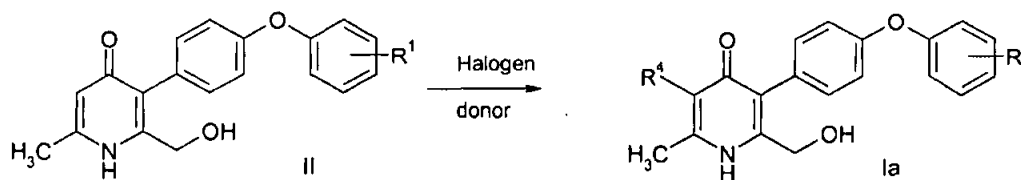
6. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein R⁵ represents H or methyl.

- 68
7. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein n represents 1 or 3.
8. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein the compound is selected from the group consisting of:
- 5
- 3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 10 3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 3-chloro-2-(hydroxymethyl)-6-methyl-5-[4-({3-(trifluoromethyl)phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone;
- 15 5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime;
- 5-Chloro-6-methyl-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde-O-methyloxime;
- 3-chloro-6-methyl-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-1,4-dihydro-2-pyridinecarbaldehyde oxime; and
- 20 3-chloro-6-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone.
9. A compound which is:
- 25 3-Chloro-6-(hydroxymethyl)-2-methyl-5-[4-({4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}oxy)phenyl]-4(1H)-pyridinone.
10. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any one of claims 1-9 for use in medical therapy.
- 30
11. Use of a compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment of malaria.
- 35
12. Use as in claim 11 wherein malaria is caused by infection with *Plasmodium falciparum*.
13. A method for the treatment of a human or animal subject suffering from malaria comprising administering to said human or animal subject an effective amount of a
- 40

compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any one of claims 1-9.

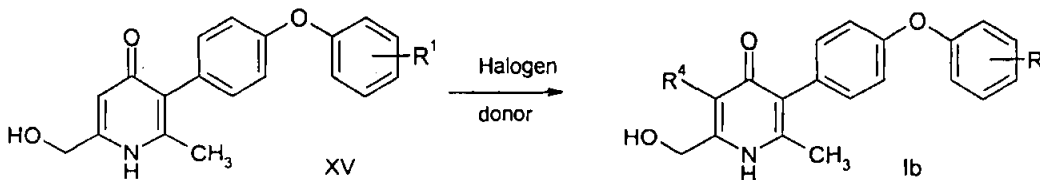
14. A method according to claim 13 wherein malaria is caused by infection with *Plasmodium falciparum*.
15. A pharmaceutical composition comprising a compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any one of claims 1-9 and one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients.
16. A process for the preparation of compounds of Formula I as defined in claim 1, comprising:

- (A) Reacting a compound of Formula II, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, with a halogen donor;



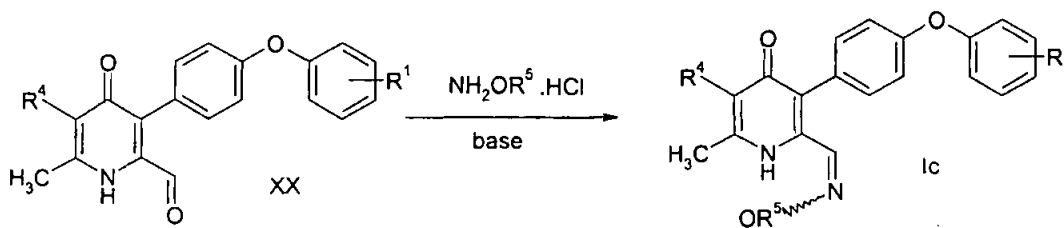
or

- (B) Reacting a compound of Formula XV, wherein R¹ represents fluoro, chloro, CF₃ or OCF₃, with a halogen donor;



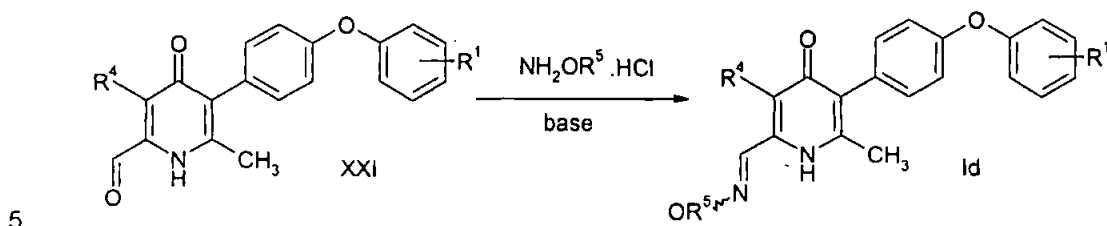
or

- (C) reacting a compound of Formula XX, wherein R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃, and R⁴ represents halo, with NH₂OR⁵·HCl, wherein R⁵ represents H or C₁₋₃alkyl, in the presence of a suitable base;



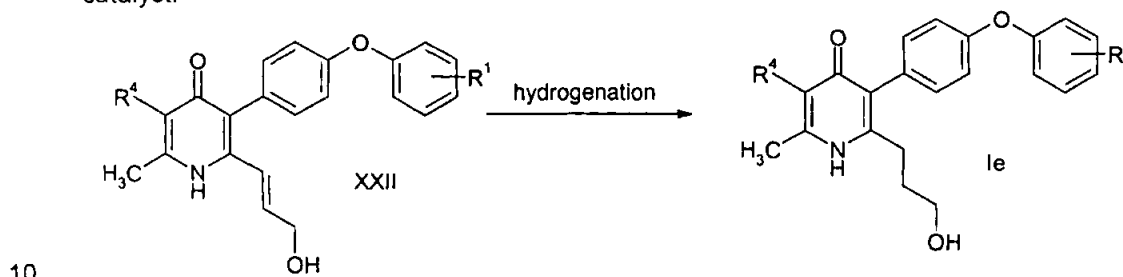
or

(D) reacting a compound of Formula XXI, wherein R^1 represents halo, CF_3 or OCF_3 , and R^4 represents halo, with $NH_2OR^5 \cdot HCl$, wherein R^5 represents H or C_{1-3} alkyl, in the presence of a suitable base;

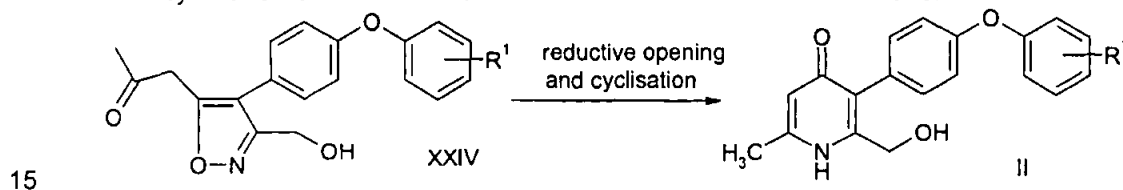


or

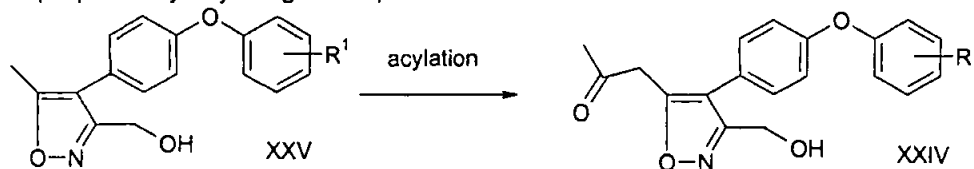
(E) subjecting a compound of Formula XXII, wherein R^1 represents fluoro, chloro, CF_3 or OCF_3 , and R^4 represents halo; to a hydrogenation reaction in the presence of a suitable catalyst.



17. A process of preparing a compound of Formula II, wherein R^1 represents halo, CF_3 or OCF_3 , by reductive opening of a compound of Formula XXIV, followed by cyclisation of the intermediate enamine under suitable conditions.



18. A process according to claim 17, wherein the compound of Formula XXIV is prepared by acylating a compound of Formula XXV.



NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a su uso en quimioterapia. Más específicamente, esta invención se refiere a ciertos derivados de 4-piridona (4-piridinona), a procesos para su preparación, a formulaciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en quimioterapia de ciertas infecciones parasitarias tales como malaria, y en particular infección por *Plasmodium falciparum*.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las infecciones parasitarias por protozoos son responsables de una gran diversidad de enfermedades de importancia médica y veterinaria, incluyendo malaria en seres humanos y diversas coccidiosis en pájaros, peces y mamíferos. Muchas de estas enfermedades son potencialmente letales para el hospedador y provocan pérdidas económicas considerables en la agricultura animal, tales como especies de *Eimeria*, *Theileria*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* (tal como *Toxoplasma brucei*, Enfermedad Africana del Sueño y *Toxoplasma cruzi*, Enfermedad de Chagas) y *Plasmodium* (tal como *Plasmodium falciparum*) y la Mastigofora tal como especies de *Leishmania* (tal como *Leishmania donovani*). Otro organismo parasitario de interés creciente es *Pneumocystis carinii*, que normalmente puede provocar neumonía fatal en hospedadores inmunodeficientes o inmunocomprometidos, incluyendo los que están infectados con VIH.

La malaria es uno de los principales problemas de enfermedad del mundo en vías de desarrollo. El parásito que provoca la malaria más virulento en los seres humanos es el parásito *Plasmodium falciparum*, que es la causa de cientos de millones de casos de malaria al año, y se cree que provoca más de 1 millón de muertes al año, Breman, J. G., et al., (2001) Am. Trop. Med. Hyg. 64, 1-11. Un problema encontrado en el tratamiento de la malaria es el aumento de la resistencia del parásito a los fármacos disponibles. De esta manera, existe una necesidad de desarrollar nuevos fármacos antimalaria.

En la patente de Estados Unidos N° 3.206.358 se describe un grupo de derivados de 3,5-dihalo-2,6-dialquil-4-piridinol (la forma tautomérica de 4-piridonas) que tiene actividad anticoccidial.

La Solicitud de Patente Europea N° 123239 describe combinaciones de los derivados de 4-piridinol mencionados anteriormente con naftoquinonas antiprotozoarias, por ejemplo naftoquinonas antimalaria, en una relación de

potenciación.

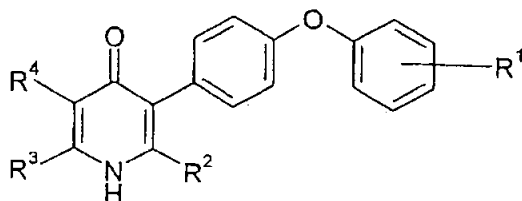
La Solicitud de Patente PCT N° WO 91/13873 A1 describe una clase de derivados de 4-piridona que muestran actividad contra protozoos, en particular contra el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*, y especies de *Eimeria* así como el organismo parasitario *Pneumocystis carinii*. Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención, descritos genéricamente en el documento WO 91/13873 A1, y que tienen un patrón de sustitución específico, muestran propiedades mejoradas sobre los compuestos descritos específicamente en el documento WO 91/13873 A1.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos derivados de 4-piridona, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y al uso de los compuestos en la quimioterapia de ciertas infecciones parasitarias tales como malaria, y en particular infección por *Plasmodium falciparum*.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



en la que:

R¹ representa halo, CF₃ u OCF₃;

R⁴ representa halo;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa -(CH₂)_n-OH o -HC=N-OR⁵;

R⁵ representa H o -alquilo C₁₋₄;

n representa 1-4;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Términos y Definiciones

Como se usa en este documento, el término "alquilo", como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono; los ejemplos

de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "halo" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

5 Todos los aspectos y realizaciones de la invención descritos en este documento se refieren a compuestos de Fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

10 R^1 representa un sustituyente en cualquier posición del anillo fenilo. En un aspecto de la invención, R^1 representa un sustituyente en la posición meta o para del anillo fenilo. En otro aspecto de la invención, R^1 representa un sustituyente en la posición para del anillo fenilo.

15 En un aspecto de la invención, R^1 representa Br, Cl, F, CF_3 u OCF_3 . En otro aspecto de la invención, R^1 representa Cl, F, CF_3 u OCF_3 . En un aspecto más de la invención, R^1 representa CF_3 u OCF_3 . En otro aspecto más de la invención, R^1 representa OCF_3 .

En un aspecto de la invención, R^4 representa Br o Cl. En otro aspecto de la invención, R^4 representa Cl.

20 En un aspecto de la invención, uno de R^2 y R^3 representa metilo y el otro representa $-(CH_2)_nOH$; en otro aspecto, uno de R^2 y R^3 representa metilo y el otro representa $-HC=N-OR^5$.

En un aspecto de la invención, R^2 representa metilo y R^3 representa $-(CH_2)_nOH$ o $-HC=N-OR^5$. En otro aspecto de la invención, R^2 representa metilo y R^3 representa $-(CH_2)_nOH$.

25 En otro aspecto de la invención, R^3 representa metilo y R^2 representa $-(CH_2)_nOH$ o $-HC=N-OR^5$. En otro aspecto de la invención, R^3 representa metilo y R^2 representa $-(CH_2)_nOH$.

En un aspecto de la invención, R^5 representa H o metilo.

En un aspecto de la invención, n representa 1 ó 3. En otro aspecto de la invención, n representa 1.

30 El significado de cualquier grupo funcional o sustituyente del mismo en cualquier aparición en la Fórmula I, o cualquier subfórmula de la misma, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro grupo funcional o sustituyente, en cualquier otra aparición, a menos que se indique otra cosa. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de los grupos
35 de acuerdo con los diferentes aspectos de la invención que se han descrito

anteriormente en este documento.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona;
- 3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-pirimidinona;
- 3-cloro-2-(hidroximetil)-6-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-10 4(1H)-pirimidinona;
- 3-cloro-2-(hidroximetil)-y-metil-5-(4-({3-(trifluorometil)fenil}oxi)fenil)-4(1H)-piridinona;
- 5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacetaldehído oxima;
- 15 5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacetaldehído-O-metiloxima;
- 3-cloro-6-metil-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-piridinacetaldehído oxima; y
- 3-cloro-6-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-20 4(1H)-piridinona.

Como se usa en este documento, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, por ejemplo éster o carbamato, de un compuesto de Fórmula I, que después de la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de Fórmula I, o un metabolito o resto activo del mismo. Tales derivados pueden reconocerse por los especialistas en la técnica, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a las enseñanzas de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como referencia hasta el punto en el que se muestran tales derivados. En un aspecto de la invención, son derivados farmacéuticamente aceptables sales, solvatos, ésteres y carbamatos. En otro aspecto de la invención, son derivados farmacéuticamente aceptables sales, solvatos y ésteres. En un aspecto adicional, son derivados farmacéuticamente aceptables sales y solvatos. En otro aspecto adicional, los derivados farmacéuticamente aceptables son sales. En un aspecto, los derivados

farmacéuticamente aceptables en el nitrógeno del anillo piridinona incluyen -O-alquilo C₁₋₆ y -O(CO)alquilo C₁₋₆. En otro aspecto, cuando R² o R³ es -(CH₂)_nOH, los derivados farmacéuticamente aceptables del grupo OH de R² o R³ incluyen -O(CO)alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -O(CO)CH₃) y -O(CO)N(alquil C₁₋₄)-alquil C₁₋₂-N⁺H₂(alquilo C₁₋₆)). En un aspecto adicional, los derivados farmacéuticamente aceptables en el grupo hidroxilo de la forma tautomérica 4-piridinol incluyen -O(CO)alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, O(CO)CH₃) y -O(CO)N(alquil C₁₋₄)-alquil C₁₋₂-N⁺H₂(alquilo C₁₋₆)).

Un éster de un compuesto de Fórmula I puede ser hidrolizable en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido parental o la sal del mismo. Un éster puede formarse en un grupo hidroxilo (OH) de un compuesto de Fórmula I usando métodos bien conocidos en la técnica que implican reacción con el ácido correspondiente. Por ejemplo, los ésteres pueden ser ésteres de alquilo C₁₋₆, donde el grupo alquilo es como se ha definido en este documento, por ejemplo ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

Se apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, ya que los compuestos de la invención son poco anfóteros. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I sobre la base libre o ácido libre respectivo debido a que tales sales otorgan una mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando por tanto la formulación en una forma de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

Como se usa en este documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del presente compuesto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden

prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido y por lo tanto pueden ser capaces de formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables por tratamiento con una base adecuada. Una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de Fórmula I con una base inorgánica u orgánica adecuada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal de adición de bases que normalmente se aísla, por ejemplo por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables tales como hidróxidos, sodio, potasio y litio.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico y por lo tanto pueden ser capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de Fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico fuerte (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, perclórico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, 2-naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo por cristalización y filtración. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen una sal hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, perclorato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato o naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato). En una realización, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I es una sal de un ácido fuerte, por ejemplo una sal hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato y metanosulfonato

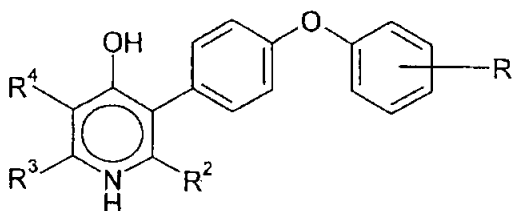
La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas

y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de Fórmula I.

Como se usa en este documento, la expresión "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I y a los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "un compuesto de la invención" se refiere a uno cualquiera de los compuestos de la invención como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sólidos o líquidos, incluyéndose ambas en la invención. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma de material amorfo o en forma cristalina, o como una mezcla de las mismas. Se apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención donde las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura reticular cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina se denominan típicamente "hidratos". La invención incluye todos estos solvatos.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. En particular, los compuestos de Fórmula I pueden existir en la forma tautomérica 4-piridinol como se indica a continuación:



Todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos de Fórmula I se incluyen dentro del alcance de la presente invención. En un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la forma tautomérica 4-piridona. En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la forma tautomérica 4-piridinol. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una mezcla de compuesto de Fórmula I en las formas tautoméricas 4-piridona y 4-piridinilo. En otro aspecto adicional de la invención, la mezcla de formas tautoméricas 4-piridona y 4-piridinol de los compuestos de Fórmula I es una

mezcla en equilibrio.

Se apreciará además que los compuestos de la invención que contienen un doble enlace, por ejemplo un doble enlace oxima, pueden estar presentes como una mezcla de isómeros E y Z con respecto a la geometría alrededor del doble
5 enlace. La mezcla puede contener isómeros E y Z en cantidades iguales, o la mezcla puede contener un exceso del isómero Z o E. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden estar presentes en sus respectivas formas puras isoméricas y geométricas E y Z alrededor de cada doble enlace.

También se apreciará que los compuestos de la invención que existen como
10 polimorfos, enantiómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden tener un perfil farmacocinético mejorado (por ejemplo, pueden tener mayor biodisponibilidad oral, o pueden mostrar una exposición oral mejorada).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto
15 de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica humana o veterinaria.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de ciertas infecciones parasitarias tales como infecciones parasitarias por protozoos
20 por el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*, especies de *Eimeria*, *Pneumocytis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania donovani*. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de infección por *Plasmodium falciparum*. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos de tratamiento de tales afecciones.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I o
25 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, por ejemplo el tratamiento de infecciones parasitarias por protozoos tales como malaria, por ejemplo infección por *Plasmodium falciparum*.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de
30 Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones parasitarias por protozoos tales como malaria, por ejemplo una afección provocada por infección por *Plasmodium falciparum*.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el
35 tratamiento de un sujeto humano o animal que padece una infección parasitaria por

protozoos tal como malaria, por ejemplo infección por *Plasmodium falciparum*, que comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable de mismo a un paciente que lo necesita.

Como se usa en este documento, el término "tratamiento" se refiere a: (1) la mejora o prevención de la afección que se trata o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se trata, (2) la interferencia con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a o que es responsable de la afección que se trata o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección que se trata, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección que se trata. El especialista apreciará que el término "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que el término "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el comienzo de tal afección o manifestación biológica de la misma.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad segura y eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la afección a tratar pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (en una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, dependiendo de la potencia, eficacia y vida media del compuesto); la vía de administración elegida; la naturaleza de la infección y/o afección que se trata; la gravedad de la infección y/o afección que se trata; la edad, tamaño, peso y condición física del paciente que se trata; la historia médica del paciente que se trata; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, sin embargo, puede determinarse de forma rutinaria por el especialista.

Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo administración sistémica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación.

- 5 La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de enteral, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a administración en los pulmones del paciente inhalada a través de la boca o a través de los conductos nasales. La administración
- 10 tópica incluye aplicación dérmica en la piel así como administración intraocular, bucal (por ejemplo, por vía sublingual), rectal, intravaginal e intranasal.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse sólo una vez al día, o de acuerdo con un régimen de dosificación donde se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las
- 15 dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consiga el efecto deseado o de forma indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. La dosificación también variará de acuerdo con la naturaleza del tratamiento deseado, donde "tratamiento" es como se define a continuación en este documento, por ejemplo, puede darse una dosis superior de
- 20 compuesto para la mejora comparada con la prevención de una afección a tratar. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media, que pueden determinarse por el especialista. Además, los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la
- 25 invención, incluyendo la duración de la administración de tales regímenes, dependen de la vía de administración del compuesto, de la afección que se trata, de la gravedad de la afección que se trata, de la edad y de la condición física del paciente que se trata, de la historia médica del paciente que se trata, de la naturaleza de cualquier terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado y de
- 30 factores similares que están dentro del conocimiento y experiencia del especialista. Además, se apreciará por los especialistas en la técnica que regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada una respuesta del paciente individual al régimen de dosificación o durante el tiempo a medida que el paciente necesita el cambio. También se apreciará que si los compuestos de la presente
- 35 invención se administran junto con uno o más agentes terapéuticos activos

adicionales que se analizan con detalle a continuación en este documento, el régimen de dosificación de los compuestos de la invención también puede variar de acuerdo con la naturaleza y cantidad de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales cuando sea necesario.

5 Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosificaciones diarias típicas para administración oral varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg, en una realización de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 14 mg/kg. Las dosificaciones diarias típicas para administración parenteral varían de
10 aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg; en una realización de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg. En una realización, el intervalo de dosificación diario de los compuestos es de 100-1000 mg al día.

Los compuestos de Fórmula I también pueden usarse junto con otros agentes terapéuticos activos. Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto
15 adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente terapéutico activo adicional. Cuando un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa junto con un segundo agente terapéutico activo que es activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de
20 cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los especialistas en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente y en último caso estará en el criterio del médico o veterinario.

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o junto con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, tales como otros fármacos antiparasitarios, por ejemplo fármacos antimalaria.

Estos otros agentes terapéuticos activos incluyen fármacos antimalaria, tales como folatos (por ejemplo, cloroquina, mefloquina, primaquina, pirimetamina,
30 quinina, artemisinina, halofantrina, doxiciclina, amodiquina, atovaquona, tafenoquina) y antifolatos (por ejemplo, dapsona, proguanilo, sulfadoxina, pirimetamina, clorcicloguanil, cicloguanil).

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y por lo
35 tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se

ha definido anteriormente junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero el compuesto de la presente invención o uno o más de los agentes terapéuticos adicionales. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que el compuesto de la presente invención y uno o más de los agentes terapéuticos adicionales deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, el compuesto de la presente invención y uno o más de los agentes terapéuticos activos adicionales pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, adecuadamente de una manera conocida en la técnica para tales compuestos.

Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, pudiendo extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después administrarse al paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria, conteniendo cada unidad físicamente discreta una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de aproximadamente 0,1 a 100 mg, y en otro aspecto de 0,1 mg a aproximadamente 50 mg de un compuesto de la

invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden comprender además uno o más compuestos terapéuticos activos adicionales. Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen más de un excipiente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para uso farmacéutico.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente se formularán en una forma de dosificación adaptada para administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos de forma ovalada (caplets), píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que pueden tener en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar el porte

o transporte del compuesto o compuestos de la invención desde un órgano, o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo, una vez administrado al paciente. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de mejorar el cumplimiento de la terapia por parte del paciente.

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes colorantes, 10 agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El especialista apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener más de una función y, como alternativa, pueden tener funciones dependiendo de la cantidad de excipiente 15 que esté presente en la formulación y de cuáles sean los otros ingredientes que están presentes en la formulación.

- Los especialistas en la técnica poseen el conocimiento y experiencia en la técnica para poder seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, el 20 especialista en la técnica dispone de varios recursos que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of 25 Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

- Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos para los especialistas en la técnica. Algunos de los métodos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's 30 Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

- En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida o líquida tal como un líquido, comprimido, gragea o una cápsula, que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un vehículo. El vehículo puede estar en forma de un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas 35 adecuados incluyen, en general, lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol,

almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato cálcico y fosfato cálcico dibásico. Una forma de dosificación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o derivado

5 farmacéuticamente aceptable en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de oliva, glicerina, glucosa (jarabe) o agua (por ejemplo, con un agente aromatizante, de suspensión o colorante añadido). Cuando la composición está en forma de un comprimido o gragea, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de estos

10 vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación adecuada, por ejemplo usando los vehículos mencionados anteriormente o un semisólido, por ejemplo, mono o di-glicéridos de ácido cáprico, Gelucire™ y Labrasol™, o una cubierta de

15 cápsula dura, por ejemplo, de gelatina. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta blanda, por ejemplo, gelatina, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas o aceites, y pueden incorporarse en una cubierta de cápsula blanda.

20 Una forma de dosificación sólida oral puede comprender además un excipiente en forma de un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa

25 microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un excipiente en forma de un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetil celulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un excipiente en forma de un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido

30 esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico y talco.

La presente invención además proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo dicho proceso mezclar al menos un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Las preparaciones para administración oral pueden formularse

convenientemente para proporcionar la liberación controlada/prolongada del compuesto activo.

Abreviaturas

En la descripción de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y símbolos utilizados en este documento están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por los especialistas en las técnicas químicas. En este documento se usan las siguientes abreviaturas:

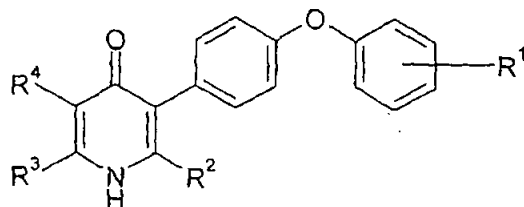
AcOEt, EtOAc	acetato de etilo
aprox.	aproximadamente
bar	1×10^5 Pa (Pascal)
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
n-BuLi	n-butilitio
t-BuOMe	terc-butil-metil-éter
ref. cat.	referencia de catálogo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CD ₃ OD	metanol deuterado
conc.	concentrado
cpm	recuentos por minuto (unidad de radiactividad)
DCM	diclorometano
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-D ₆	dimetilsulfóxido deuterado
ES MS	Espectroscopía de masas por electronebulización
EtOH	etanol
h	hora(s)
suero humano AB	Suero obtenido de sangre humana de tipo AB
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HT	Hipoxantina
suplemento de HT	hipoxantina 0,15 mM y timidina 24 μ M, (GIBCO™ ref. cat.: 41065)

Donación de sangre incompleta	un volumen de sangre inferior a 450 ml usado para la investigación
l	litro(s)
LDA	diisopropilamida de litio
MeOH	metanol
min	minuto(s)
NaTaurocol.	sodio Taurocólico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metil-pirrolidinona
RMN	Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear
Pa	Pascal (unidad de presión del SI: $\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$)
PRBC	glóbulos rojos parasitados
pH	$-\text{Log}_{10}$ de la concentración de iones de hidrógeno
RBC	glóbulos rojos
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TBDPS	terc-butildifenilsililo
TCCA	ácido tricloroisocianúrico
TMHD	2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona
RPMI	medio del Roswell Park Memorial Institute*
THF	tetrahidrofurano
v/v	proporción en volumen
p/p	proporción en peso, por ejemplo, porcentaje en peso

*(para detalles sobre este medio, véase Divo, A.A., et al., Nutritional requirements of Plasmodium falciparum in culture. I. Exogenously supplied dializable components necessary for continuous growth. J. Protozool, 1985, 32 (1): págs. 59-64).

5 Preparación de Compuestos

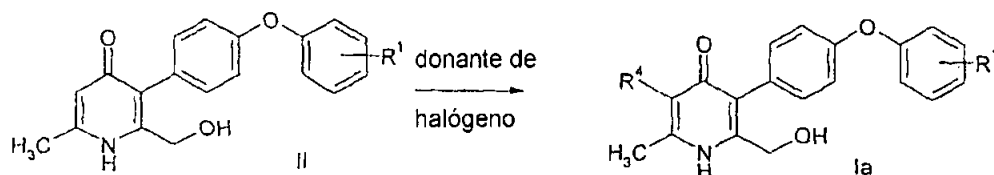
Los procedimientos generales usados para sintetizar los compuestos de Fórmula I se describen en los Esquemas de reacción 1-24 y se ilustran en los Ejemplos.



I

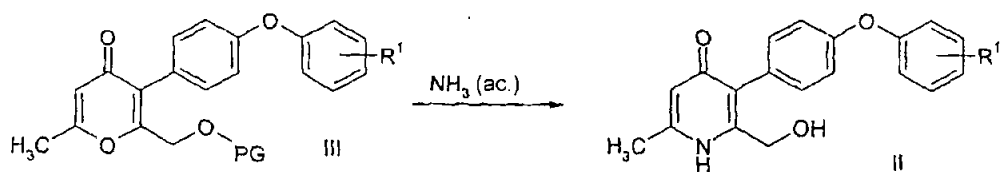
A lo largo de la memoria descriptiva, las Fórmulas generales se designan por los números romanos I, II, III, IV, etc. Los subconjuntos de compuestos de Fórmula I se definen como Ia, Ib, Ic, Id y Ie; los subconjuntos de otras Fórmulas se expresan de manera análoga.

Los compuestos de Fórmula Ia, que son compuestos de Fórmula I en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halógeno; R^2 representa $-CH_2OH$; y R^3 representa metilo, pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula II, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , de acuerdo con el Esquema 1 por reacción de II con un agente de halogenación apropiado tal como una halosuccinimida (NBS, NCS), ácido tricloroisocianúrico (TCCA) o bromo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de diclorometano y metanol.



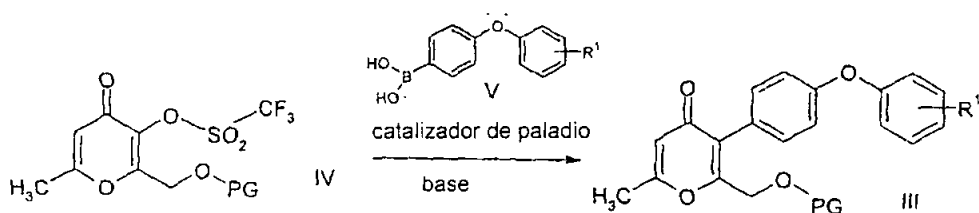
Esquema 1

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula III, en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 y PG es un grupo protector de hidroxilo estéricamente impedido, por ejemplo TBDMS o TBDPS, de acuerdo con el Esquema 2, por aminólisis, con desprotección concurrente del grupo protector PG, por ejemplo en presencia de amoníaco acuoso, adecuadamente a presión y a una temperatura elevada, por ejemplo entre $120^\circ C$ y $160^\circ C$, en un disolvente adecuado, tal como EtOH o MeOH.



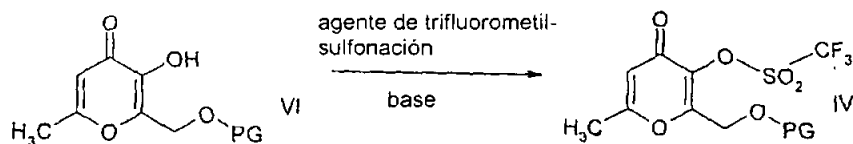
Esquema 2

Los compuestos de Fórmula III pueden prepararse usando una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre compuestos de Fórmula IV, en la que PG es como se ha definido para la Fórmula III, y compuestos de ácido borónico de Fórmula V, en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃, de acuerdo con el Esquema 3. Los compuestos de Fórmula IV pueden calentarse, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C, con V en un disolvente apropiado tal como tolueno, etanol, DMF o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como carbonato sódico o carbonato potásico, y un catalizador de paladio adecuado. En un aspecto, el catalizador de paladio es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II).



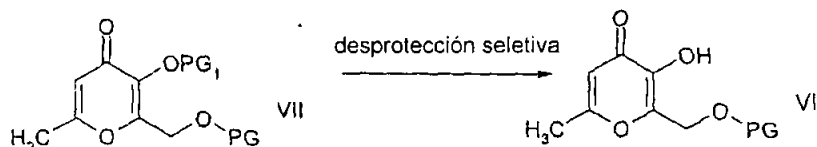
Esquema 3

Los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula VI, en la que PG es como se ha definido para la Fórmula III, de acuerdo con el Esquema 4 por tratamiento de VI con un agente de trifluorometanosulfonilación moderado en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida en presencia de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico. En un aspecto, el agente de trifluorometanosulfonilación es N-fenil-trifluorometanosulfonimida.



Esquema 4

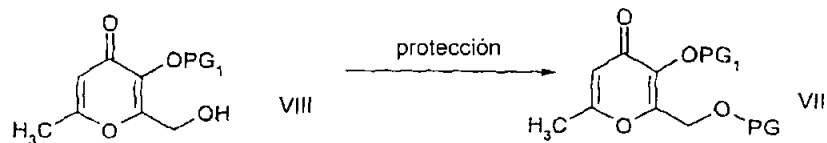
Los compuestos de Fórmula VI pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula VII, en la que PG es como se ha definido para la Fórmula III, y PG1 es un grupo protector de hidroxilo diferente de PG mediante una reacción de desprotección selectiva de VII para retirar PG1, de acuerdo con el Esquema 5. Por ejemplo, cuando PG1 es bencilo, la desprotección puede realizarse usando hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo.



10

Esquema 5

Los compuestos de Fórmula VII pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula VIII, en la que PG1 es como se ha definido para la Fórmula VII, mediante una reacción para proteger el grupo hidroxilo de Fórmula VIII con un grupo protector adecuado PG, de acuerdo con el Esquema 6. Por ejemplo, cuando el grupo protector PG es TBDMS, el compuesto de Fórmula VIII puede tratarse con TBDMS-Cl en presencia de una base, por ejemplo imidazol, en un disolvente adecuado tal como DMF.

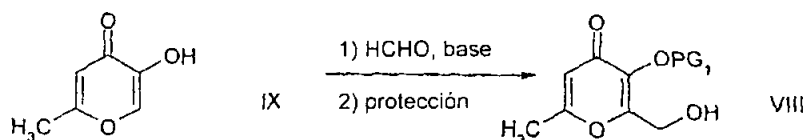


20

Esquema 6

Los compuestos de Fórmula VIII pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula IX, de acuerdo con el Esquema 7. El compuesto IX puede tratarse con formaldehído en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso

y después el producto intermedio resultante puede someterse a una reacción de protección para introducir PG_1 . Por ejemplo, cuando PG_1 es bencilo, el producto intermedio puede tratarse con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de un catalizador adecuado, tal como bromuro de tetra-N-butilamonio.

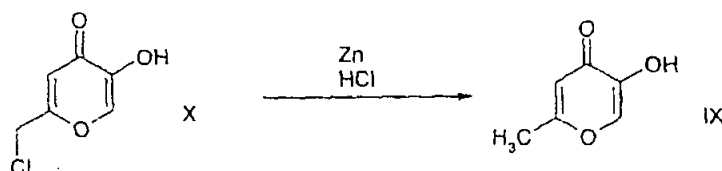


5

Esquema 7

El compuesto de Fórmula IX puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula X de acuerdo con el Esquema 8 por reacción de IX con cinc en presencia de HCl conc. en un disolvente adecuado, tal como agua, a una temperatura elevada, por ejemplo entre 50°C y 90°C.

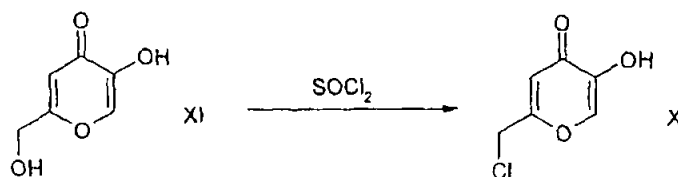
10



Esquema 8

El compuesto de Fórmula X puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula XI con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo (SOCl_2) o cloruro de fosforilo (POCl_3) de acuerdo con el Esquema 9.

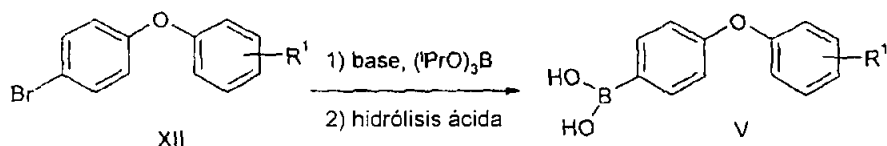
15



Esquema 9

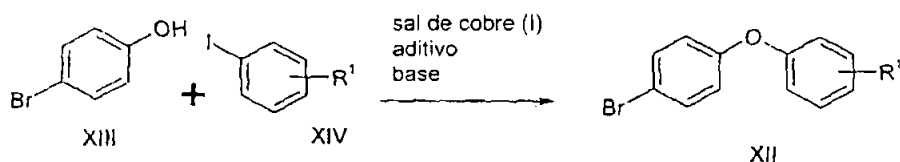
Los ácidos borónicos de Fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XII, en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 , de acuerdo con el Esquema 10, por tratamiento de XII con una base adecuada tal como n-BuLi en presencia de borato de tri-isopropilo en un disolvente adecuado tal como THF, entre -60°C y -78°C, seguido de hidrólisis ácida, por ejemplo con HCl 6 N.

20



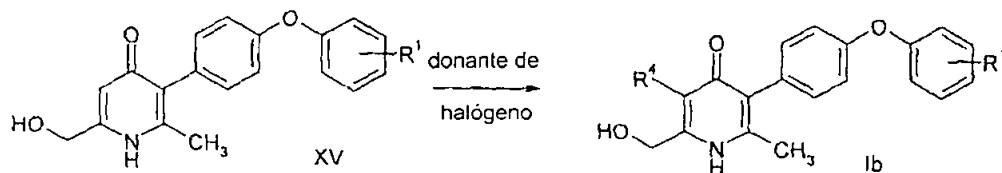
Esquema 10

Los compuestos de Fórmula XI pueden prepararse mediante acoplamiento de Ullman entre el compuesto de 4-bromofenol de Fórmula XIII que está disponible en el mercado y compuestos de yodofenilo de Fórmula XIV que también están disponibles en el mercado, donde R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃, de acuerdo con el Esquema 11. El compuesto XIII puede hacerse reaccionar con XIV en presencia de una sal de cobre (I) tal como cloruro de cobre (I) y una base, tal como carbonato de cesio y un aditivo tal como 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (TMHD) en un disolvente adecuado tal como N-metil-pirrolidinona (NMP), a una temperatura elevada, tal como entre 80°C y 110°C, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en Ley V. S. y Thomas A. W., (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42, 5400-5449.



Esquema 11

Los compuestos de Fórmula Ib, que son compuestos de Fórmula I en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃; R⁴ representa halo; R² representa metilo; y R³ representa -CH₂OH, pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XV, en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃, de acuerdo con el Esquema 12 por reacción de XV con un agente de halogenación apropiado tal como una halosuccinimida (NBS, NCS), ácido tricloroisocianúrico (TCCA) o bromo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de diclorometano y metanol.

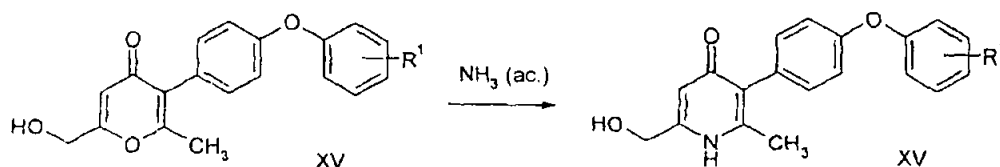


Esquema 12

Los compuestos de Fórmula XV pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XVI, en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃; de acuerdo con el

5 Esquema 13 por tratamiento del compuesto XV con amoníaco acuoso en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol, adecuadamente con calentamiento a presión, opcionalmente en presencia de radiación con microondas. En un aspecto, la reacción se realiza en un reactor de acero a una temperatura elevada durante un periodo de entre 1 h y 8 h. En otro aspecto, la reacción se realiza a una

10 temperatura elevada en un horno microondas, por ejemplo durante un periodo de 30 - 90 minutos.



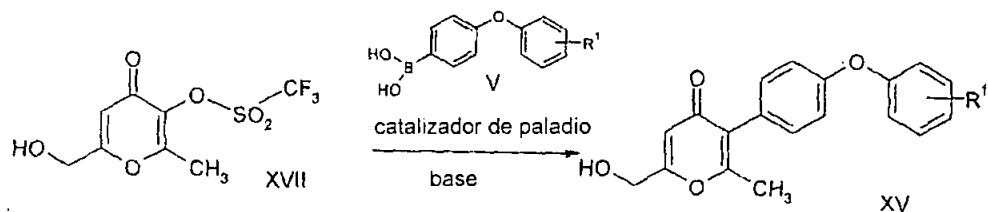
Esquema 13

Los compuestos de Fórmula XV pueden prepararse usando una reacción de

15 acoplamiento cruzado de Suzuki entre los compuestos de Fórmula XVII y compuestos de ácido borónico de Fórmula V, en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃, de acuerdo con el Esquema 14. Los compuestos de Fórmula IV pueden calentarse, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C, con V en un disolvente apropiado tal como tolueno, etanol, DMF o una

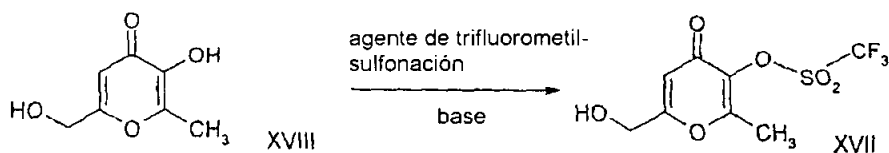
20 mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como carbonato sódico o carbonato potásico, y un catalizador de paladio adecuado. En un aspecto, el catalizador de paladio es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II).

- 24 -



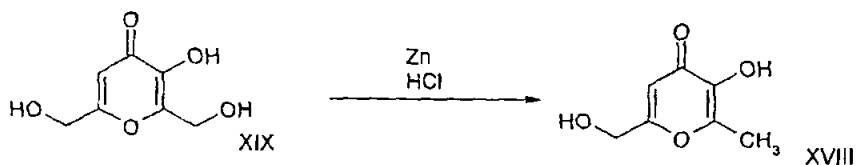
Esquema 14

Los compuestos de Fórmula XVII pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XVIII, de acuerdo con el Esquema 15 por tratamiento de XVII con un agente de trifluorometanosulfonilación moderado en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida en presencia de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico. En un aspecto, el agente de trifluorometanosulfonilación es N-fenil-trifluorometanosulfonimida.



Esquema 15

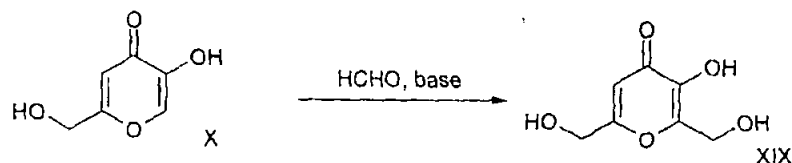
El compuesto de Fórmula XVIII puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula XIX de acuerdo con el Esquema 16 por reacción de XVIII con cinc en presencia de HCl conc. en un disolvente adecuado, tal como agua, a una temperatura elevada, por ejemplo entre 50°C y 90°C.



Esquema 16

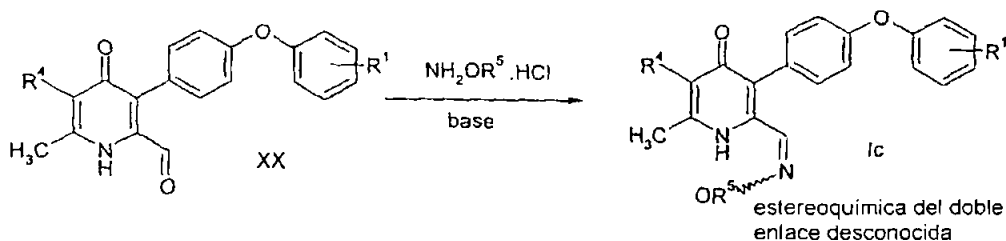
El compuesto de Fórmula XIX puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula X, de acuerdo con el Esquema 17. El compuesto XIX puede tratarse con formaldehído en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso.

- 25 -



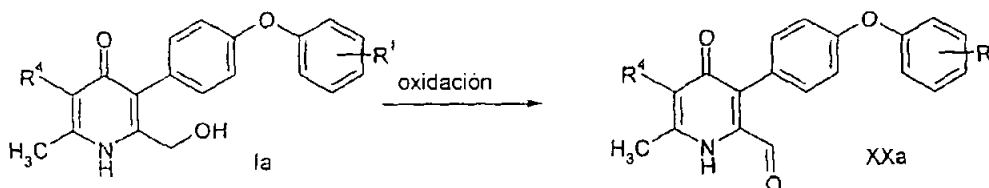
Esquema 17

Los compuestos de Fórmula Ic, que son compuestos de Fórmula I en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo, R^2 representa $-HC=N-OR^5$; R^3 representa metilo; y R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XX, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; y R^4 representa halo; de acuerdo con el Esquema 18 por reacción de XX con $NH_2OR^5 \cdot HCl$, donde R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente adecuado tal como EtOH y a una temperatura elevada, por ejemplo entre $50^\circ C$ y la temperatura de reflujo.



Esquema 18

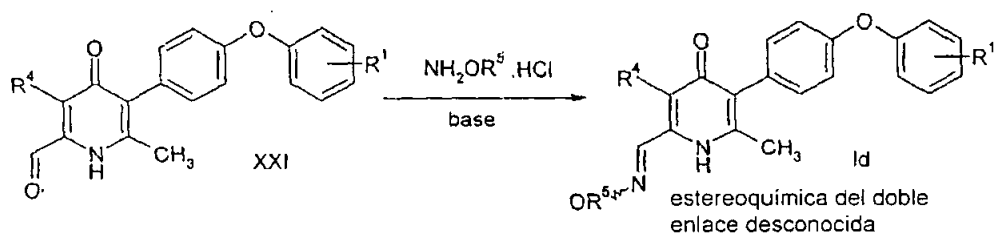
Los compuestos de Fórmula XX pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula Ia mediante una reacción de oxidación de acuerdo con el Esquema 19, por tratamiento de Ia con un agente oxidante adecuado tal como complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de DMSO y DCM.



Esquema 19

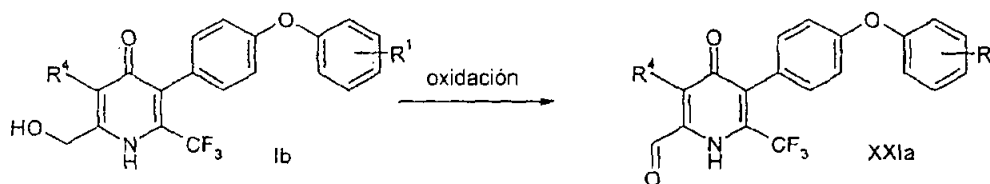
Los compuestos de Fórmula Id, que son compuestos de Fórmula I en la que

- R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo; R^2 representa metilo; R^3 representa $-HC=N-OR^5$; y R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XXI, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; y R^4 representa halo; de acuerdo con el Esquema 20 por reacción de XXI con
- 5 $NH_2OR^5 \cdot HCl$, donde R^5 representa H o alquilo C_{1-3} ; en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente adecuado tal como EtOH y a una temperatura elevada, por ejemplo entre $50^\circ C$ y la temperatura de reflujo.



Esquema 20

- 10 Los compuestos de Fórmula XXI pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula Ib mediante una reacción de oxidación de acuerdo con el Esquema 21, por tratamiento de la con un agente oxidante adecuado tal como complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de DMSO y DCM.

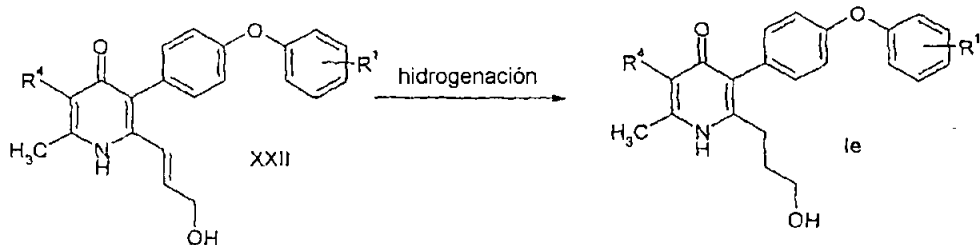


15

Esquema 21

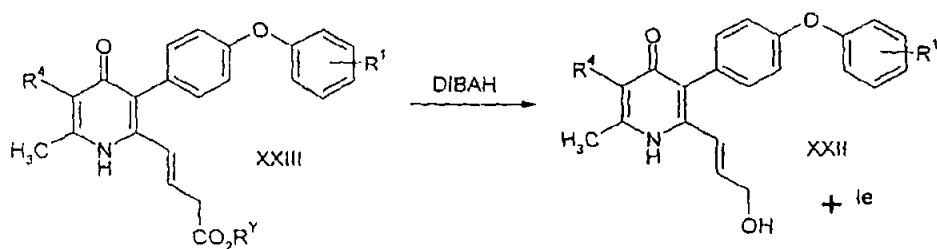
- Los compuestos de Fórmula Ie, que son compuestos de Fórmula I en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo; R^2 representa $-(CH_2)_3OH$; donde n representa 3; R^3 representa metilo; y R^5 representa H o alquilo
- 20 C_{1-3} ; pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XXII, en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 ; y R^4 representa halo; de acuerdo con el Esquema 22 por hidrogenación de XXII en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado, tal como EtOAc.

- 27 -



Esquema 22

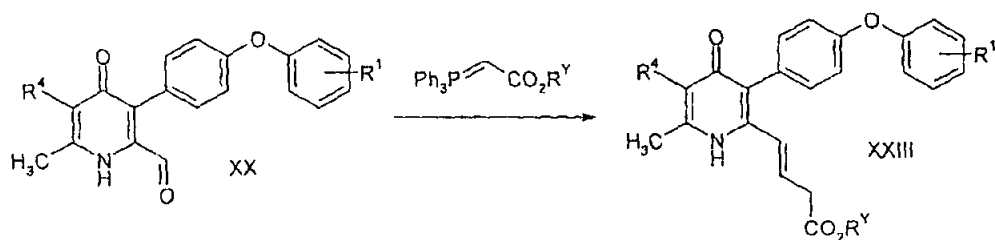
- Los compuestos de Fórmula XXII pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XXIII, en la que R^1 representa flúor, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo; y R^Y representa alquilo, por ejemplo metilo, etilo o terc-butilo, de acuerdo con el Esquema 23, por reacción de XXIII con DIBAH en un disolvente adecuado tal como THF con refrigeración, por ejemplo entre $20^\circ C$ y $-20^\circ C$. Esta reacción puede producir una mezcla de compuestos de Fórmula XXII y 1e, que no requiere separación o purificación antes de la conversión en compuestos de Fórmula 1e.



10

Esquema 23

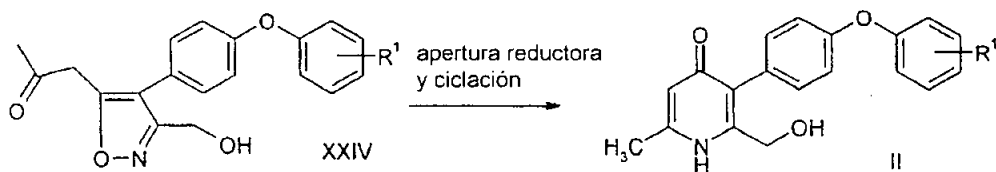
- Los compuestos de Fórmula XXIII pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XX como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el Esquema 24, mediante una reacción de Wittig de XX por reacción con (carbalcoximetileno)-trifenilfosforano $Ph_3P=CHCO_2R^Y$, donde R^Y representa alquilo, por ejemplo metilo, etilo o terc-butilo, en un disolvente adecuado tal como DCM.



Esquema 24

Los compuestos de Fórmula I en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo; R^2 representa $-(CH_2)_nOH$, donde n representa 2 ó 4; R^3 representa metilo; y R^5 representa H o alquilo C_{1-3} , pueden prepararse usando un procedimiento análogo al descrito en los Esquemas 22-24 para la Fórmula Ie, es decir, por medio de una reacción de Wittig de compuestos XX, seguido de reducción del alqueno formado de esta manera, por ejemplo por hidrogenación.

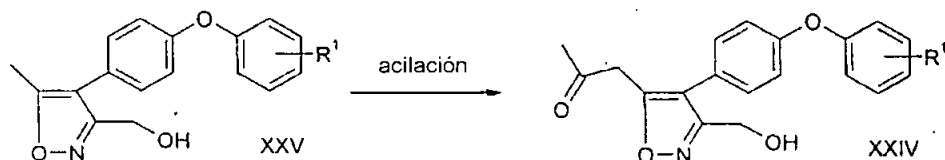
Como alternativa, los compuestos de Fórmula II también pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XXIV, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , de acuerdo con el Esquema 25 mediante la apertura reductora de XXIV y posterior ciclación de la enamina intermedia promovida, por ejemplo, por i) hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado, o ii) usando hexacarbonilmolibdeno en un disolvente adecuado tal como EtOH.



Esquema 25

Los compuestos de Fórmula XXIV pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula XXV, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , mediante una reacción de acilación de acuerdo con el Esquema 26. Los compuestos XXV pueden tratarse con una base adecuada tal como $n-BuLi$ o LDA, o una mezcla de $n-BuLi$ y LDA opcionalmente en presencia de N,N -diisopropilamina y una sal de litio adecuada tal como cloruro de litio, seguido de tratamiento con un agente de acilación, tal como N -metoxi- N -metil-acetamida o acetato de etilo, a una

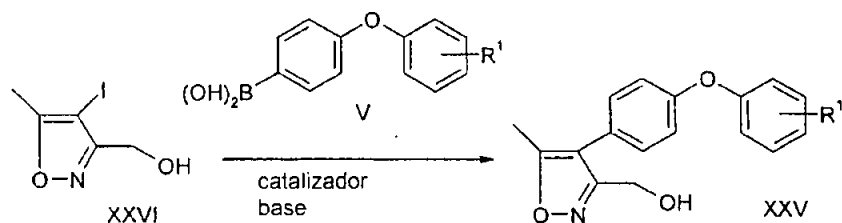
temperatura reducida, tal como de -60°C a -78°C , en un disolvente adecuado tal como THF.



Esquema 26

5 Los compuestos de Fórmula II pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula XXV, sin aislamiento y purificación de los compuestos intermedios de Fórmula XXIV.

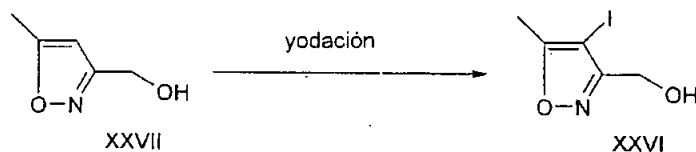
Los compuestos de Fórmula XXV pueden prepararse por medio de una reacción de acoplamiento entre un compuesto de Fórmula XXVI y de Fórmula V, donde R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , de acuerdo con el Esquema 27. Los compuestos XXVI y V pueden hacerse reaccionar juntos en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de una base adecuada tal como hidrogenocarbonato sódico o carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como EtOH o una mezcla de EtOH y tolueno, a una temperatura elevada, tal como de 70°C a 90°C .



Esquema 27

El compuesto de Fórmula XXVI puede prepararse mediante una reacción de yodación de un compuesto de Fórmula XXVII de acuerdo con el Esquema 28. El compuesto XXVII puede tratarse con yodo en presencia de un catalizador adecuado tal como trifluoroacetato de plata, en un disolvente adecuado tal como DCM, a una temperatura elevada, por ejemplo de 30°C a 60°C , o como alternativa con monoclóruo de yodo en un disolvente adecuado tal como agua en presencia de un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoroacético a una temperatura elevada, por ejemplo $60-70^{\circ}\text{C}$.

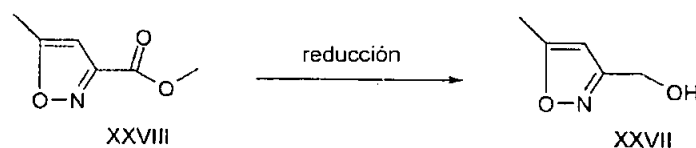
- 30 -



Esquema 28

El compuesto XXVII puede prepararse por reducción del compuesto XXVIII, que está disponible en el mercado, de acuerdo con el Esquema 29. El compuesto

5 XXVIII puede tratarse con un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como EtOH.



Esquema 29

Será evidente para los especialistas en la técnica que pueden prepararse

10 otros compuestos de Fórmula I usando métodos análogos a los indicados anteriormente, o por referencia a los procedimientos experimentales detallados en los Ejemplos que se proporcionan en este documento, o usando métodos análogos a los informados previamente en la Solicitud de Patente PCT N° WO 91/13873 A1.

Los especialistas en la técnica apreciarán que en la preparación del

15 compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles de la molécula o del intermedio apropiado para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención se conocen bien por los especialistas en la técnica y pueden

20 usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano

25 aromáticos (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo o aralquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los

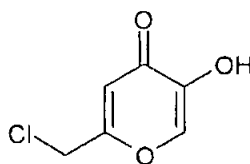
ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir por ejemplo grupos de alquilsililo, tales como trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo; alquiléteres tales como tetrahidropiranilo o *terc*-butilo; o ésteres tales como acetato.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar directrices al especialista para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la invención, el especialista apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu
- 10 y alcance de la invención.

Sección experimental

Intermedio 1 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, 2001, 563-573)

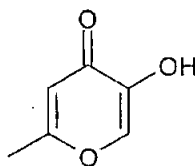


2-(clorometil)-5-hidroxi-4H-piran-4-ona

- 15 A ácido Kojic (FLUKA, 1 g) se le añadió cloruro de tionilo (ALDRICH, 1,027 ml). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró, después se lavó con hexano y se secó al vacío para producir 1,08 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

- ¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 9,28 (d a, 1H); 8,12 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 4,65
- 20 (s, 2H)

Intermedio 2 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, 2001, 563-573)



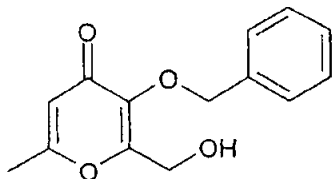
5-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona

- A una suspensión del Intermedio 1 (1,07 g) en agua (30 ml) a 50°C se le
- 25 añadió polvo de cinc (PANREAC, 871 mg). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Después, se añadió gota a gota HCl conc. (5 ml) y la mezcla se calentó a 70-80°C durante 5 h. El exceso de cinc se retiró por filtración caliente y el filtrado amarillo pálido se vertió sobre una mezcla de hielo/agua. La capa de agua se

- 32 -

extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dio 0,53 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3): 7,76 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 2,28 (s, 3H)

- 5 **Intermedio 3** (Bioorganic & Medicinal Chemistry 9, **2001**, 563-573; documento US 6.426.418 B1)

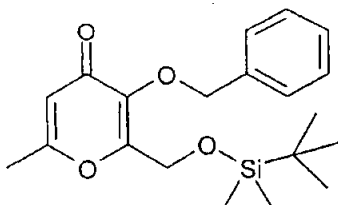


2-(hidroximetil)-6-metil-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona

- Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 1 l se equipó con un agitador
 10 mecánico y un embudo de goteo. Al matraz se le añadió NaOH 1 N (498 ml) seguido de la adición en porciones del Intermedio 2 (57,15 g). La mezcla rojiza se enfrió en un baño de hielo (aprox. 30 min), se añadió gota a gota (aprox. 30 min) una solución acuosa al 37% de formaldehído (ALDRICH, 37,36 ml) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C y
 15 se añadió bromuro de tetra-N-butilamonio (ALDRICH, 365 mg), seguido de bromuro de bencilo (ALDRICH, 59,2 ml). La solución se calentó a 60°C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se
 20 concentraron al vacío para dar 117 g de un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituró con 80:20 de EtOAc/hexano (250 ml) y después se filtró. Este procedimiento se repitió con 70:30 de EtOAc/hexano (250 ml) para producir 84,15 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco después del secado al vacío.

- ^1H RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7,38 (m, 5H); 6,25 (s, 1H); 5,43 (t, 1H); 5,00 (s,
 25 2H); 4,25 (d, 2H); 2,25 (s, 3H)

Intermedio 4

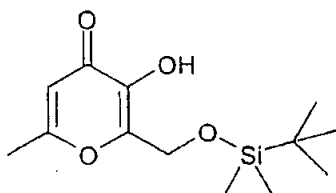


2-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metil-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona

En un reactor de 2 l se introdujeron el Intermedio 3 (66,65 g) y N,N-dimetilformamida seca (500 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno para obtener una solución y después se añadieron imidazol (55,28 g) y cloruro de
 5 terc-butildimetilsililo (48,94 g) seguido de la adición de N,N-dimetilformamida seca (50 ml). Después de agitar durante 3 h, se añadieron acetato de etilo (900 ml) y NH₄Cl 1 N (700 ml). Las dos capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con NH₄Cl 1 N (2 x 900 ml) y salmuera (900 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
 10 concentró a sequedad al vacío para dar 103,68 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,35 (m, 5H); 6,20 (s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 2,26 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,04 (s, 6H)

Intermedio 5

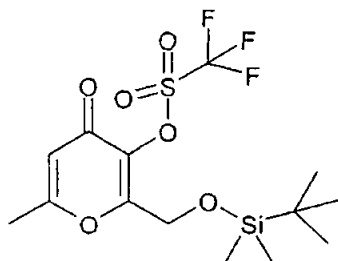


15 2-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-3-hidroxi-6-metil-4H-piran-4-ona

A una solución del Intermedio 4 (23,71 g) en acetato de etilo (600 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió paladio al 10% p/p sobre carbón activado (FLUKA, 700,9 mg). La mezcla se hidrogenó a 1,8 x 10⁵ Pa (1,8 bares) durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío
 20 para producir 16,72 g del compuesto del título.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 6,43 (d a, 1H); 6,23 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,12 (s, 6H)

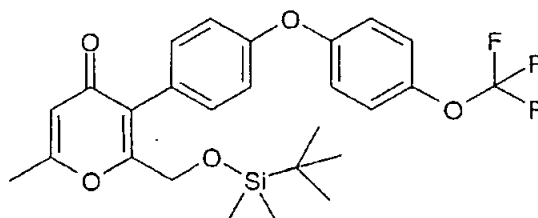
Intermedio 6



25 trifluorometanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metil-4-oxo-

4H-piran-3-ilo

En un matraz de fondo redondo y de 500 ml se introdujo el Intermedio 5 (16,72 g) en N,N-dimetilformamida seca (170 ml.) y la solución se agitó en una atmósfera de N₂ durante 10 min. Después, se añadieron en porciones N-feniltrifluorometanosulfonimida (FLUKA, 23,85 g) y carbonato potásico en polvo (ALDRICH, 10,68 g). Después de agitar durante 1,5 h, el carbonato potásico se retiró por filtración y se lavó con terc-butil-metil-éter (300 ml). El filtrado se diluyó con 100 ml de terc-butil-metil-éter y se lavó con NH₄Cl 1 N (2 x 400 ml). La capa acuosa se extrajo con terc-butil-metil-éter (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ (3 x 400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 24,7 g del compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido. ¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 6,29 (s, 1H); 4,6624 (s, 2H); 2,34 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,13 (s, 6H)

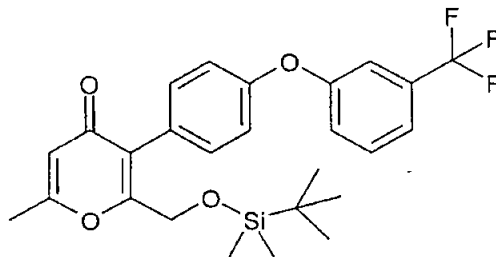
Intermedio 7a

2-({(1,1-dimetiletil)(dimetil)sililoxi}metil)-6-metil-3-[4-({4-
 [(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4H-piran-4-ona

En un matraz de fondo redondo y de 1 l se pusieron el Intermedio 6 (11,8 g) y tolueno seco (90 ml) y la solución resultante se desoxigenó burbujeando argón a su través durante 15 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (ALDRICH, 1,03 g) y la mezcla se desoxigenó de nuevo burbujeando argón a su través durante 30 min. Después, se añadió una solución del Intermedio 19 (10,5 g) en etanol seco (200 ml). Finalmente, se añadió carbonato sódico (12,45 g). Después de calentar durante 2 h y 45 minutos a 80°C en una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El producto bruto se disolvió en terc-butilmetiléter (700 ml), se lavó con NaOH 1 N (2 x 500 ml), H₂O (500 ml) y salmuera (450 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir una solución oscura que se filtró a través de una capa de celite. La solución resultante se concentró a sequedad para producir un residuo oleoso oscuro que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de

etilo/hexano (0-50%). Se obtuvieron 10,3 g del compuesto del título en forma de un sólido pardo. ^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3): 7,28 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,07-7,02 (m, 4H); 6,25 (s, 1H); 4,39 (s, 2H); 2,33 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,05 (s, 6H)

Intermedio 7b

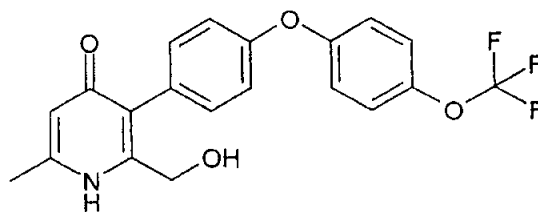


2-({[(1,1-dimetiletil)dimetil]silil}oxi)metil)-6-metil-3-(4-{[3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)-4H-piran-4-ona

En un matraz de fondo redondo, de 2 bocas y de 25 ml se pusieron el Intermedio 6 (500 mg) y tolueno seco (4 ml) y la solución resultante se desoxigenó burbujeando argón a su través durante 15 min. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (ALDRICH, 43,5 mg) y una solución del Intermedio 20 (420 mg) en etanol seco (9 ml), la mezcla resultante se desoxigenó de nuevo burbujeando argón durante 15 min y después se añadió carbonato sódico (525 mg). Después de 3 h y 15 minutos de calentamiento a 80°C en una atmósfera de argón, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con tolueno/metanol y se concentró a sequedad. El producto bruto se disolvió en terc-butil-metil éter y se lavó con NaOH 1 N (2 x), H_2O y NaOH, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo oleoso de color caramelo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexano (0-70%). Se obtuvieron 460 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color caramelo.

^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3): 7,46 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,32-7,29 (m, 3H); 7,24-7,20 (m, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,39 (s, 2H); 2,33 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,04 (s, 6H)

Intermedio 8a



2-(Hidroximetil)-6-metil-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridinona

MÉTODO A

A una solución del Intermedio 7a (10,1 g) en etanol (60 ml) se le añadió
 5 amoníaco acuoso al 30% (200 ml). La suspensión obtenida se puso en un reactor
 de acero, se calentó a 140°C y a una presión de 20 bares (2068,43 kPa (300 psi))
 durante 8,5 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche.
 El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (700 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se secó
 al vacío para producir 5,39 g del compuesto del título en forma de un polvo gris
 10 después del secado al vacío. ¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 10,84 (d a, 1H); 7,39 (d,
 2H); 7,21 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,98 (s, 1H); 5,49 (d a, 1H); 4,22 (s,
 2H); 2,24 (s, 3H).

MÉTODO B

Una solución del Intermedio 23 (0,365 g) en THF seco (10 ml) se enfrió a -
 15 75°C en una atmósfera de argón. Se añadió una solución de n-BuLi (1,4 ml, 1,78 M
 en hexanos), la mezcla se agitó en una atmósfera de Ar durante 40 minutos y
 después se añadieron 0,16 ml de N-metoxi-N-metil-acetamida. La mezcla se agitó a
 -75°C durante 3 h. El análisis por HPLC mostró que aún quedaba material de
 partida. Se añadieron consecutivamente cantidades adicionales de n-BuLi (0,14 ml,
 20 1,78 M en hexanos) y N-metoxi-N-metil-acetamida (0,050 ml) y la mezcla se dejó en
 agitación en una atmósfera de Ar a -75°C durante 1 h. Se añadió HCl 2 N (5 ml) y la
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron agua
 (50 ml) y t-BuOMe (50 ml) y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con agua
 (50 ml), NaHCO₃ al 10% (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y
 25 después se concentró a sequedad para producir 0,425 g de un aceite naranja. Éste
 se disolvió en t-BuOMe (20 ml) y se añadió carbón activado (0,3 g). La mezcla se
 agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó a sequedad. De
 esta manera, se obtuvieron 0,38 g de material bruto, que se usaron en la siguiente
 etapa sin purificación adicional. El producto bruto obtenido como se ha descrito
 30 anteriormente (0,38 g) se disolvió en EtOH (20 ml) y sobre la solución se añadió
 paladio al 10% sobre carbón activado (50 mg). La mezcla obtenida de esta manera

se hidrogenó durante 6 h (presión de 2 bares de hidrógeno). Se añadió más Pd(C) (50 mg) y la mezcla se hidrogenó en las mismas condiciones durante 18 h. La filtración del catalizador y la evaporación del disolvente a sequedad dieron 0,375 g del producto bruto, que se disolvió en EtOAc (3 ml) y se dejó cristalizar a temperatura ambiente durante una noche y después en el frigorífico durante 6 h. El producto se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío. Se obtuvieron 0,17 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 10,84 (d a, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,98 (s, 1H); 5,49 (d a, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,24 (s, 3H).

10 MÉTODO C

A una mezcla del Intermedio 23 (0,548 g) y cloruro de litio anhidro (0,572 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) en una atmósfera de argón se le añadió diisopropilamina redistilada (0,63 ml) y la mezcla se enfrió a -75°C . Se añadió en porciones una solución de n-BuLi (2 ml, 1,7 M en hexanos), la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a -75°C durante 1 hora, después se añadió gota a gota N-metoxi-N-metilacetamida (0,225 ml) y la mezcla se agitó a -75°C durante 4 h. Se añadió HCl 2 N (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadieron HCl 1 N (75 ml) y t-BuOMe (75 ml) y la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 75 ml), NaHCO_3 al 10% (75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para producir 0,62 g de un aceite pardo pálido como un producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto bruto (0,62 g) se disolvió en EtOH (25 ml) y a la solución se le añadió paladio al 10% sobre carbón activado (60 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida de esta manera se hidrogenó durante 8 h (presión de 2 bar de H_2) en un aparato Parr. Se añadió más paladio al 10% sobre carbón activado (60 mg) y la mezcla se hidrogenó en las mismas condiciones durante 14 h.

La mezcla se filtró a través de una membrana de Nylon de $0,45\ \mu\text{m}$ y se lavó con 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3 x 5 ml). La eliminación de los disolventes a sequedad dio 0,61 g de producto bruto que se disolvió en EtOAc (5 ml). A esta solución se le añadió 1 ml de hexano, después se dejó cristalizar a temperatura ambiente y después se puso en el frigorífico durante una noche. El sólido obtenido se retiró por filtración, se lavó con una mezcla 3:2 de hexano/acetato de etilo (2 x 4 ml) y se secó al vacío para dar 0,42 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 10,84 (d a, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,12

(d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,98 (s, 1H); 5,49 (d a, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,24 (s, 3H).

MÉTODO D

Una solución del Intermedio 23 (160 mg) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se enfrió a -78°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (0,44 ml, 2,5 M en hexanos), la mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 30 minutos a -78°C, después se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (0,056 ml) y la mezcla se agitó. Después de aprox. 30 min, la mezcla se convirtió en un gel denso y la reacción se calentó a -50°C durante 2 h para permitir que la reacción se volviera más fluida. La mezcla de reacción se calentó a -5°C y se añadió HCl 6 N (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, después se neutralizó (hasta un valor de pH de aprox. 7-8) con NaHCO₃ al 10% y se extrajo tres veces con t-BuOMe. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10:90 a 50:50 de EtOAc-Hexano para producir 45 mg (28%) del Intermedio de partida 23 y 121 mg (67%) de 1-{3-(hidroximetil)-4-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-5-isoxazolil}-2-propanona en forma de un aceite amarillo.

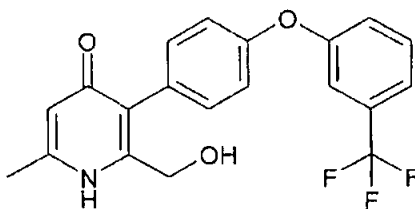
¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 7,34 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 7,06 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 4,72 (d, 2H); 3,88 (s, 2H); 2,45 (s a, 2H); 2,26 (s, 3H).

El producto descrito anteriormente (0,114 g) se disolvió en EtOH (20 ml) y a la solución se le añadió paladio al 10% sobre carbón activado (15 mg). La mezcla obtenida de esta manera se hidrogenó durante 6 h (presión de 2 bar de H₂) en un aparato Parr. Se añadió más paladio al 10% sobre carbón activado (15 mg) y la mezcla se hidrogenó en las mismas condiciones durante 16 h.

La mezcla se filtró a través de un filtro de nylon de 0,45 µl. La eliminación de los disolventes a sequedad dio 0,1 g del producto bruto que se trituró con EtOAc (1 ml). El sólido obtenido se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 0,061 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillento (Intermedio 8a).

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 10,97 (d a, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,98 (s, 1H); 5,49 (d a, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,24 (s, 3H).

Intermedio 8b

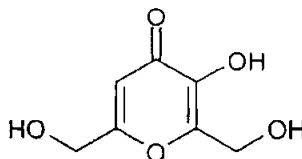


2-(Hidroximetil)-6-metil-3-{4-[3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil]-4(1H)-piridinona

A una solución del Intermedio 7b (455 mg) en etanol (13 ml) se le añadió amoníaco acuoso al 30% (60 ml). La suspensión obtenida se puso en un reactor de
 5 acero y se calentó a 140°C. Después de 8,5 h de calentamiento, el reactor se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente orgánico se retiró al vacío y la solución acuosa resultante se liofilizó para producir 316 mg de un sólido pardo. Este sólido se lavó con acetato de etilo (12 ml), se filtró y se secó al vacío para dar 161 mg del compuesto puro en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 10,97 (d a, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,33-7,30 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,06 (d, 2H); 5,96 (s, 1H); 5,52 (t, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,24 (s, 3H)

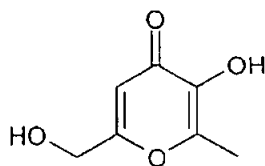
Intermedio 9 (J. Am. Chem. Soc; EN; 121; 30; 1999; 7020 - 7025).



15 **3-hidroxi-2,6-bis(hidroximetil)-4H-piran-4-ona**

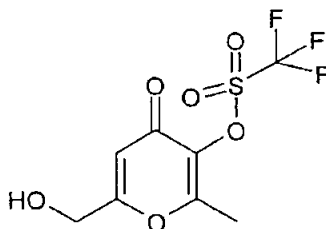
En un matraz de fondo redondo y de 100 ml se añadieron ácido Kojic (FLUKA, 5 g), NaOH 1 N (39 ml) y H₂O (10 ml). La mezcla se enfrió (baño de hielo/agua) y se añadió gota a gota formaldehído acuoso al 37% (ALDRICH, 2,9 ml). Después de 34 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota más
 20 formaldehído acuoso al 37% (ALDRICH, 0,5 ml) y la solución se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl concentrado y el disolvente se eliminó a sequedad al vacío para dar un producto bruto que se trató con agua enfriada para producir un precipitado sólido que se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,056 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25 El filtrado se concentró al vacío y se separó un segundo cultivo de sólido. Se obtuvieron 1,154 g más del compuesto del título. ^1H RMN (δ , ppm, CD₃OD): 6,46 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,43 (s, 2H)

Intermedio 10**3-hidroxi-6-(hidroximetil)-2-metil-4H-piran-4-ona**

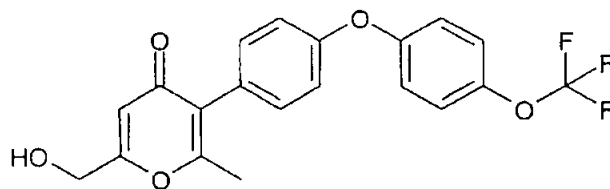
A una suspensión del Intermedio 9 (6,56 g) en agua (22,8 ml) a 50°C se le añadieron gota a gota polvo de cinc (PANREAC, 4,98 g) y HCl conc. (11,43 ml) y la mezcla se calentó a 70-80°C durante 5 h. El exceso de cinc se retiró por filtración caliente a través de celite y la torta de filtro se lavó con agua enfriada. A la solución acuosa se le añadió NaCl sólido hasta que se separó un sólido. Este sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para obtener 3,16 g del compuesto del título.

¹H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 8,69 (s, 1H); 6,26 (s, 1H); 5,63 (t, 1H); 4,26 (d, 2H); 2,26 (s, 3H)

Intermedio 11**trifluorometanosulfonato de 6-(hidroximetil)-2-metil-4-oxo-4H-piran-3-ilo**

A una solución del Intermedio 10 (180 mg) en N,N-dimetilformamida seca (9 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadieron carbonato potásico (ALDRICH, 478 mg) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (FLUKA, 412 mg). Después de agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl 1 N (4 x), NaOH 0,5 N y salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂ al 96%/MeOH) para producir 166 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (δ , ppm, CDCl₃): 6,57 (s, 1H); 4,51 (d, 2H); 2,83 (t, 1H); 2,42 (s, 3H)

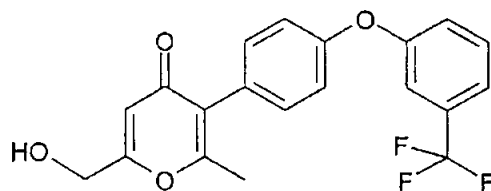
Intermedio 12a



6-(hidroximetil)-2-metil-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxil]fenil}oxi)fenil]-4H-piran-4-ona

En un matraz de fondo redondo y de 2 bocas se pusieron el Intermedio 11 (160 mg), tolueno seco (1,7 ml) y etanol seco (0,5 ml). La solución resultante se desoxigenó burbujeando N₂. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (ALDRICH, 38 mg) seguido de una solución del Intermedio 19 (215 mg) en etanol seco (4 ml) y carbonato sódico (235 mg). La mezcla se desoxigenó en una atmósfera de N₂ y se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad, se añadieron NH₄Cl 1 N y acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 1%, 2%/diclorometano) para producir 202 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja. ¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,23-7,19 (m, 4H); 7,08-7,02 (m, 4H); 6,49 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 4,50 (d, 2H); 2,46 (t, 1H); 2,24 (s, 3H)

Intermedio 12b



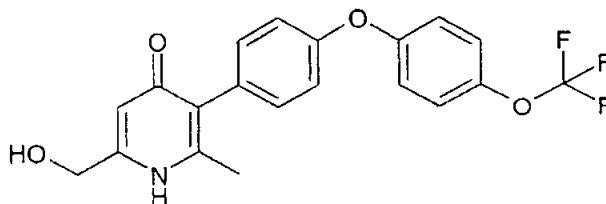
6-(hidroximetil)-2-metil-3-(4-{3(trifluorometil)fenil}oxi)fenil]-4H-piran-4-ona

El Intermedio 12b se preparó mediante un método análogo al descrito para el Intermedio 12a usando el Intermedio 11 (2,3 g) en tolueno (24 ml), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (ALDRICH, 280 mg) como catalizador, el Intermedio 20 (2,7 g) en EtOH (55,86 ml) y carbonato sódico (3,38 g). La mezcla se calentó a 85°C durante 40 minutos, se enfrió, se filtró a través de una capa de celite que se lavó con acetato de etilo y el disolvente se evaporó. El producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NH₄Cl 1 N (1 x), H₂O (1 x), NaHCO₃ sat. (1 x) y NaCl (1 x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc-hexano al 0-100%) dio una primera fracción de 931 mg del compuesto del

título junto con una muestra impura que se re-purificó adicionalmente por cromatografía en columna para producir 510 mg más del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,49-7,33 (m, 3H); 7,23 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 6,53 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

Intermedio 13a

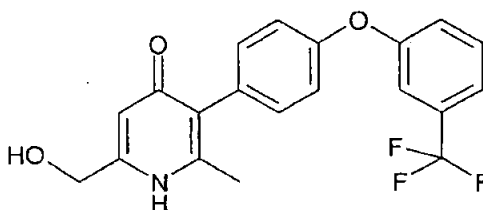


6-(hidroximetil)-2-metil-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridinona

Una suspensión de 195 mg del Intermedio 12a en metanol (2 ml) se introdujo en un tubo para microondas con agitación magnética. Se añadió amoníaco acuoso al 30% (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 140°C durante 30 minutos con radiación con microondas. Después de la refrigeración, el producto bruto se diluyó con agua y se filtró al vacío. El sólido se lavó con acetonitrilo para dar 92 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,09 (d a, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 6,07 (s, 1H); 5,51 (d a, 1H); 4,33 (d a, 2H); 2,10 (s, 3H)

Intermedio 13b



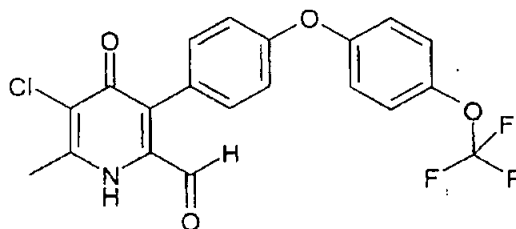
6-(hidroximetil)-2-metil-3-(4-{3(trifluorometil)fenil}oxi)fenil)-piridin-4(1H)-ona

A una solución del Intermedio 12b (200 mg) en metanol (1,5 ml) se le añadió amoníaco acuoso al 30% disponible en el mercado (3,5 ml) con agitación. La reacción se realizó a 140°C durante 30 minutos con radiación con microondas. Después de la refrigeración, el producto bruto se diluyó con agua y se filtró al vacío. El sólido se lavó con acetonitrilo para dar 104 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,08 (s a, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,32

(m, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,06 (d, 2H); 6,07 (m, 1H); 5,5 (m, 1H); 4,32 (s, 2H); 2,09 (s, 3H).

Intermedio 14

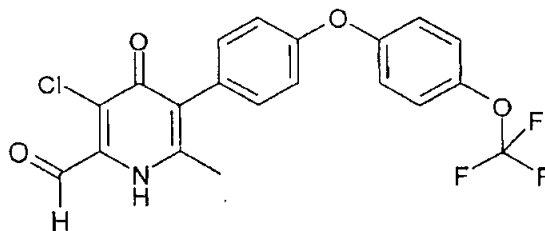


5-Chloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacetaldehído

A una solución del Ejemplo 1 (0,506 g) en diclorometano (5 ml) se le añadieron gota a gota DMSO (3,49 ml) y trietilamina (1,26 ml). Esta mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió en pequeñas porciones complejo de trióxido de azufre-piridina (0,947 g). Se dejó que la temperatura de la reacción alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 21 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como primer eluyente, y después mezclas v/v de metanol/diclorometano (1:600, 1:500, 1:400 y 1:200). Se obtuvo una cantidad total de 424 mg del compuesto del título después de la evaporación del disolvente en las fracciones apropiadas.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 9,66 (s, 1H), 9,03 (s a, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,12-7,06 (m, 4H), 2,60 (s, 3H); [ES MS] m/z 424 (MH⁺).

Intermedio 15



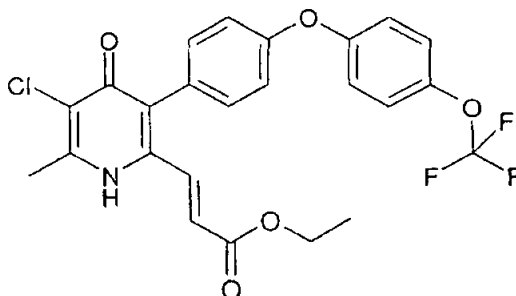
3-Chloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacetaldehído

A una suspensión del Ejemplo 3 (0,422 g) en diclorometano (4,25 ml) se le añadió DMSO anhidro (3 ml) en una atmósfera de argón. La solución resultante se

enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió trietilamina (1 ml) seguido de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,788 g). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después de 20 h de agitación, la mezcla se lavó con agua (5 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 380 mg del compuesto del título en forma de un polvo amarillo.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 10,33 (s, 1H); 7,22 (m, 4H); 7,06 (m, 4H); 2,30 (s, 3H).

Intermedio 16

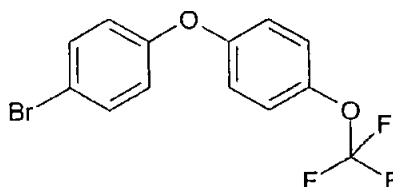


10 (2E)-3-{5-cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[trifluorometil]oxi}fenil)oxi]fenil]-1,4-dihidro-2-piridinil}-2-propenoato de etilo

A una solución del Intermedio 14 (0,154 g) en diclorometano (7,20 ml) en una atmósfera de argón se le añadió (carbetoximetileno)-trifenilfosforano (0,190 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar una mezcla de ésteres *trans/cis* α,β-insaturados. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente CH₃OH/CH₂Cl₂ al 0-5%). Se obtuvieron 0,058 g del producto del título en forma de un sólido amarillo.

20 ¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 13,41 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,23 (c, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, 3H)

Intermedio 17



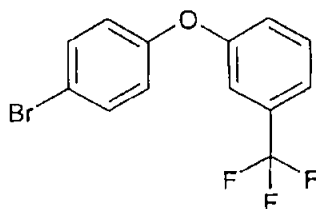
1-Bromo-4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)benceno

25 Una solución de 4-bromofenol (0,173 g) en 4 ml de 1-metil-2-pirrolidona en

- 45 -

una atmósfera de argón se trató con 4-(trifluorometoxi)yodobenceno (0,313 ml), 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0,046 ml) y carbonato de cesio (0,652 g). La suspensión se desgasificó burbujeando argón durante 15 min y se añadió cloruro de cobre (I) (0,099 g). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón durante 15 min y después se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a 30 ml de terc-butil-metil-éter. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con terc-butil-metil-éter (3 x 20 ml). Los filtrados combinados se lavaron posteriormente con NaOH 1 N (50 ml), agua (50 ml), HCl 2 N (50 ml), HCl 1 N (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano para producir 0,15 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,45 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 6,90 (m, 2H)

15 Intermedio 18



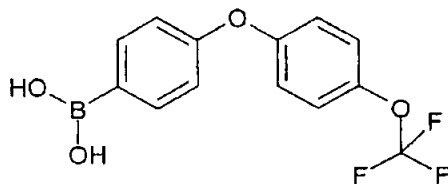
1-[(4-bromofenil)oxi]-3-(trifluorometil)benceno

En un matraz de fondo redondo y de 2 bocas se añadieron 4-bromofenol (ALDRICH, 500 mg) y 1-metil-2-pirrolidona (ALDRICH, 12 ml) en una atmósfera de argón. Después, se añadieron trifluoruro de 3-yodobencilo (ALDRICH, 1,18 g), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (ALDRICH, 0,133 ml) y carbonato de cesio en polvo (ALDRICH, 1,88 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos en una atmósfera de argón. Finalmente, se añadió cloruro de cobre (I) (ALDRICH, 143 mg) y la mezcla se agitó durante 20 minutos en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a 105°C durante 3,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió terc-butil-metil éter (60 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró para retirar los sólidos (sales de cobre) y se lavó con terc-butil-metil-éter. El filtrado se lavó con HCl 2 N (70 ml), HCl 1 N (70 ml), NaOH 2 N (2 x 60 ml) y salmuera (70 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 964 mg del compuesto del título.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,48 (d, 2H); 7,44 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,24 (s,

¹H); 7,15 (m, 2H); 6,91 (d, 2H)

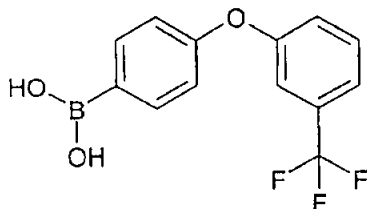
Intermedio 19



Ácido [4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]borónico

- 5 A una solución del Intermedio 17 (4,53 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -75°C se le añadió gota a gota borato de triisopropilo (4,1 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se le añadió gota a gota n-butilitio 1,47 M en hexanos (11,1 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a -75°C, después se inactivó mediante la adición de HCl 6 M (12 ml) y se agitó durante una noche en un baño de acetona y dióxido de carbono sólido, tiempo durante el cual la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trató con NaOH 2 N (60 ml), se agitó durante varios minutos, se diluyó con agua (250 ml) para disolver el precipitado sólido blanco observado y la solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,45 µm. El filtrado se lavó con pentano (2 x 200 ml), la capa acuosa se acidificó a pH 1,5 con HCl 6 N y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 3,23 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.
- 20 ¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 8,01 (s a, 2H); 7,85-7,78 (m, 2H); 7,43-7,33 (m, 2H); 7,15-7,07 (m, 2H); 7,02-6,94 (m, 2H).

Intermedio 20



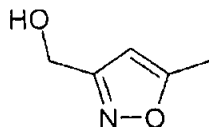
Ácido (4-{[3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)borónico

- 25 En un matraz de fondo redondo y de 500 ml se añadieron una solución del Intermedio 18 (17,576 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) en una atmósfera de argón, 100 ml más de tetrahidrofurano y borato de triisopropilo (ALDRICH, 16,63

ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota n-butilitio 1,65 M (ALDRICH, 40,3 ml). La solución se agitó a -78°C durante 4 h y 45 minutos, después se añadió gota a gota HCl 6 N (55 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El tetrahidrofurano se retiró a presión reducida y se añadieron terc-butil-metil-éter (500 ml) y agua (400 ml). La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (400 ml), H_2O (400 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. Al producto bruto resultante se le añadieron NaOH 2 N (325 ml) para formar la sal sódica y agua (600 ml) para disolverla. La solución acuosa se extrajo con pentano (2 x 500 ml) para retirar algunas impurezas y se acidificó mediante la adición de HCl 2 N (325 ml, pH = 1). El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 11,0483 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8,04 (s, 2H); 7,83 (d, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,02 (d, 2H)

15 Intermedio 21

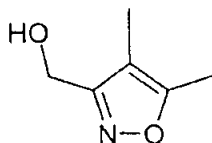


(5-metil-3-isoxazolil)metanol

A una suspensión de 5-metil-3-isoxazolocarboxilato de metilo (9 g, disponible de ABCR) en etanol seco (90 ml) en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones borohidruro sódico (3,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se hidrolizó cuidadosamente mediante la adición de HCl 1 N (120 ml) hasta alcanzar un valor de pH <7. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y la solución acuosa resultante se neutralizó con NaOH acuoso (primero 5 N y después 1 N) hasta alcanzar un valor de pH de 6-7. La solución acuosa se extrajo con DCM (6 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el compuesto del título (6 g) en forma de un aceite amarillento. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 50 ml) y las nuevas capas orgánicas combinadas se secaron de nuevo sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a sequedad. Se obtuvo una cantidad adicional (1 g) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. Las dos muestras (cantidad

total 7 g) se usaron juntas para la siguiente etapa. ^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3): 6,03 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 2,42 (s, 3H)

Intermedio 22



5 (4-yodo-5-metil-3-isoxazolil)metanol

MÉTODO A

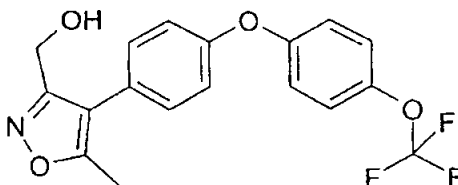
A una suspensión de trifluoroacetato de plata (13,25 g) en DCM seco (175 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución del Intermedio 21 (6,25 g) en DCM seco (25 ml). Después de 30 minutos de agitación, se añadió en porciones yodo (15,25 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 45°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadieron cantidades adicionales de trifluoroacetato de plata (1,3 g) y yodo (1,5 g), el calentamiento se continuó durante 2 y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (60 ml), se retiró por filtración y se lavó con DCM (3 x 30 ml). El filtrado y los lavados resultantes se lavaron sucesivamente con agua (200 ml), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 10% (200 ml), NaHCO_3 al 10% (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para producir 14,55 g de un material oleoso que se hizo sólido. Se trituroó con heptano (8 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío. De esta manera, se obtuvo un primer cultivo (6,2 g) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco. Los lavados orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para producir 7,5 g de un residuo oleoso que se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con hexano y 4:1 de hexano/EtOAc. La evaporación del disolvente de las fracciones apropiadas dio un material oleoso que se disolvió en MeOH (15 ml) y se trató con HCl 1 N (10 ml) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 10% (10 ml) durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron a sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 10% (100 ml), NaHCO_3 al 10% (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para producir 4,75 g de un sólido amarillento, que se trituroó con heptano (6 ml), se filtró, se lavó con heptano (4 ml) y se secó al vacío para obtener un segundo cultivo (4,5 g) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

MÉTODO B

A una suspensión de ICl (6,3 g) en agua (75 ml) se le añadió el hidroximetilmetilisoxazol (3,4 g) seguido de TFA (11,1 ml). La mezcla se calentó a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h de calentamiento, se añadió más ICl (1 g) y la mezcla se calentó durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (150 ml) y se trató con Na₂S₂O₅ al 10% (25 ml). La mezcla se hizo básica mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido (15 g) (pH = 7,5-8,0) y después se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml + 2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir 6,58 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (rendimiento de 91%).

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 4,68 (d, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,12 (t, 1H)

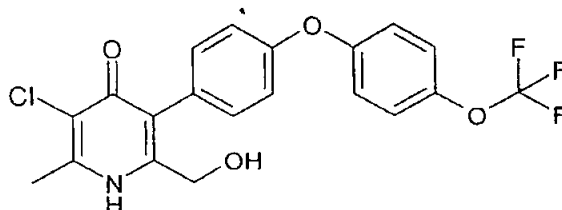
Intermedio 23

{5-metil-4-[4-((4-(trifluorometil)oxi)fenil)oxi]fenil-3-isoxazolil]metanol}

Una mezcla del Intermedio 22 (6 g), el Intermedio 19 (8 g) y paladio al 10% sobre carbón activado (1,25 g) en etanol (150 ml) se desoxigenó burbujeando nitrógeno durante 30 minutos y después se le añadió gota a gota una solución al 10% de NaHCO₃ (75 ml). La mezcla se calentó a 85°C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon (0,45 μm) y la torta de filtro se lavó con 2:1 de DCM/MeOH (3 x 75 ml). Se añadió NaOH 1 N (15 ml) y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. Se formó un sólido negro que se eliminó por filtración. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de una mezcla 2:1 de DCM/MeOH. Se añadió agua (60 ml) y se continuó la eliminación de los disolventes orgánicos para producir una suspensión acuosa que contenía un precipitado sólido. El sólido se filtró y después se lavó con NaOH 1 N (3 x 50 ml) y agua (4 x 50 ml). Cuando se secó al vacío, el sólido se lavó con heptano (3 x 50 ml) y finalmente se secó. Se obtuvieron 8,82 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃): 7,37 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,06 (m, 4H); 4,72 (d, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,11 (t, 1H)

Ejemplo 1

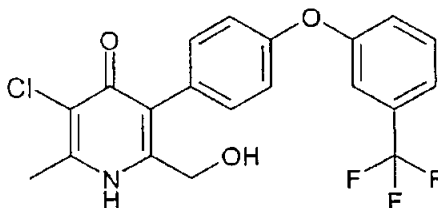


5 3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridinona

En un matraz de fondo redondo y de 500 ml se disolvió el Intermedio 8a (5,25 g) en 2:1 v/v de diclorometano/metanol (135 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en una atmósfera de argón con agitación y después de 30 minutos se añadió ácido tricloroisocianúrico (ALDRICH, 1,26 g). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 50 minutos, se filtró y se lavó con 2:1 v/v de diclorometano/metanol (60 ml). El filtrado se evaporó a sequedad, se añadió carbonato sódico al 10% (30 ml) y la mezcla se agitó. El sólido se filtró, se lavó con H₂O (100 ml), Na₂CO₃ al 10% (2 x 30 ml), H₂O (2 x 50 ml) y acetonitrilo (2 x 15 ml y 1 x 20 ml) y se secó al vacío para dar 4,66 g del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,50 (d a, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 5,58 (d a, 1H); 4,23 (s, 2H); 2,24 (s, 3H). [ES MS] m/z 426 (MH⁺).

20 **Ejemplo 2**



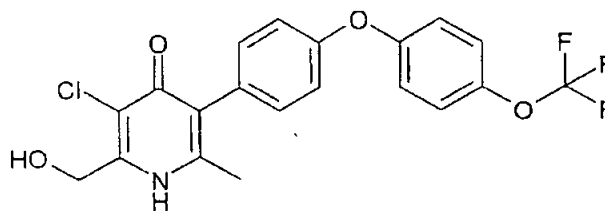
3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridinona

En un matraz de fondo redondo y de 25 ml se disolvió el Intermedio 8b (155 mg) en 2:1 v/v de diclorometano/metanol (9 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en una atmósfera de argón y se añadió ácido tricloroisocianúrico (ALDRICH, 40 mg). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 55 minutos, se filtró

y se lavó con 2:1 v/v de diclorometano/metanol (13 ml). El filtrado se evaporó a sequedad, se añadió carbonato sódico al 10% y la mezcla se agitó. El sólido se filtró, se lavó con Na₂CO₃ al 10% (2 x) y acetonitrilo (6 ml) y se secó al vacío para dar 130 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,50 (d a, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,26 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 5,59 (d a, 1H); 4,243 (s, 2H); 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 3

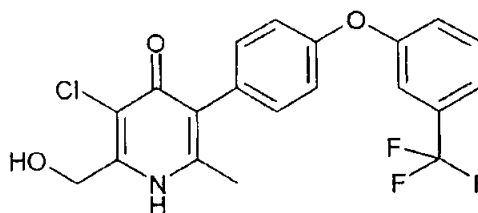


3-cloro-2-(hidroximetil)-6-metil-5[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridinona

- 10 A una solución del Intermedio 13a (80 mg) en 2:1 v/v de diclorometano/metanol (5 ml) se le añadió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno ácido tricloroisocianúrico (ALDRICH, 19,5 mg). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 2 h, se filtró y se lavó con 2:1 v/v de
15 diclorometano/metanol (60 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía (MeOH al 3, 5 y 10%/CH₂Cl₂) para producir 55,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,30 (d a, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 5,89 (d a, 1H); 4,58 (s, 2H); 2,16 (s, 3H).

20 Ejemplo 4



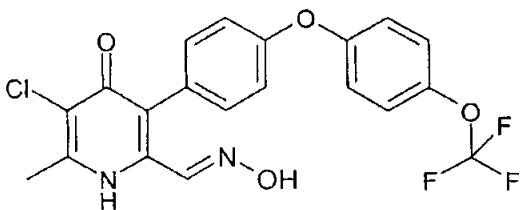
3-cloro-2-(hidroximetil)-6-metil-5-(4-{[3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)-4(1H)-piridinona

- A una solución del Intermedio 13b (214 mg) en una mezcla 2:1 v/v de diclorometano/metanol a 0°C se le añadió ácido tricloroisocianúrico (53 mg). La
25 mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min. El producto bruto se filtró, se concentró y la mezcla obtenida se purificó por cromatografía en columna

(diclorometano/metanol al 5%). La evaporación del disolvente de las fracciones apropiadas dio un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y después se secó al vacío para producir el compuesto del título (85 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,31 (s a, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 5,89 (m, 1H); 4,58 (m, 2H); 2,16 (s, 3H). [ES MS] m/z 410 (MH⁺).

Ejemplo 5

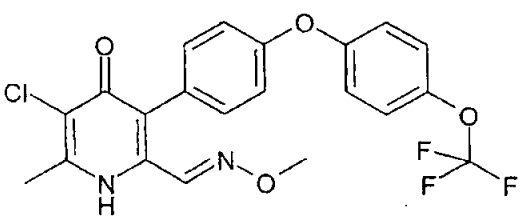


5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacarbaldéhidooxima

El Intermedio 14 (0,204 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,167 g) se mezclaron en etanol (3,37 ml) en una atmósfera de argón, después se añadió piridina (0,167 ml) y la mezcla se calentó a reflujo (75-80°C) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un polvo de color beige que se trituró con agua y se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua y después se secó al vacío para producir 0,166 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

¹H RMN (δ, ppm, CD₃OD): 7,66 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 2,57 (s, 3H). [ES MS] m/z 439 (MH⁺).

Ejemplo 6



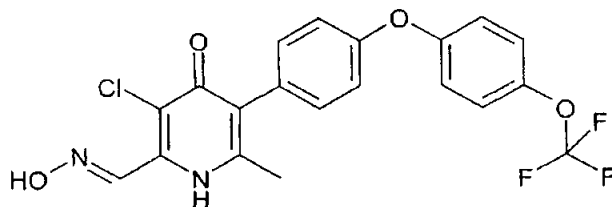
5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacarbaldéhidooximetil (estereoquímica desconocida)

El Intermedio 14 (0,100 g) e hidrocloreto de metoxilamina (0,079 g) se mezclaron en etanol (1,65 ml) en una atmósfera de argón, después se añadió piridina (0,079 ml) y la mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un jarabe que se disolvió en metanol. A

esta solución se le añadió una mezcla 2:1 de diclorometano/hexano. El producto bruto se concentró al vacío para dar un sólido amarillo que se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para producir 0,088 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

- 5 ^1H RMN (δ , ppm, CD_3OD): 7,67 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). [ES MS] m/z 453 (MH^+)

Ejemplo 7

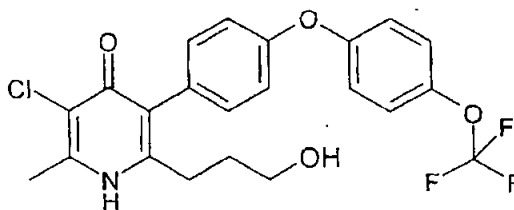


- 10 3-cloro-6-metil-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-piridinacarbaldéhidooxima (estereoquímica desconocida)

El Intermedio 15 se disolvió en una atmósfera inerte en EtOH (2,8 ml). Después, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (139 mg) y piridina (0,139 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante aprox. 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró a sequedad. El producto bruto resultante se diluyó con agua y se lavó varias veces
15 con agua. Después, el sólido resultante se trituró con acetonitrilo durante 2 h y después se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío para producir el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanquecino.

- 20 ^1H RMN (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 12,35 (s, 1H); 11,52 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 2,17 (s, 3H). [ES MS] m/z 439 (MH^+).

Ejemplo 8



- 25 3-cloro-6-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-4(1H)-piridona

A una solución del Intermedio 16 (0,113 g) en THF (1,50 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución 1,5 M de hidruro de

diisobutilaluminio en hexano (DIBAH, 0,89 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de 22 horas, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un producto bruto oleoso pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol, 0-5%). Se obtuvieron 0,032 g de una mezcla del producto del título y el derivado de 3-hidroxi-1-propenilo parcialmente hidrogenado. Para completar la reacción, a una solución de esta mezcla en acetato de etilo (2,5 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió paladio al 10% p/p sobre carbón activado (0,008 g) y la solución se dejó reaccionar con 1,38 x 10⁵ Pa (20 psi) de gas hidrógeno durante 21 horas. El catalizador se retiró por filtración, lavando sucesivamente con acetato de etilo (2 x 5 ml) y metanol (1 x 5 ml) y los disolventes se evaporaron a sequedad al vacío para dar un aceite negro que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente 0-5% de metanol/diclorometano y 0-5% de metanol/éter dietílico). Se obtuvieron 0,013 g del producto del título puro en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (δ, ppm, DMSO): 7,40 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 2,38 (s, 5H), 1,63-1,53 (m, 2H). [ES MS] m/z 454 (MH⁺).

20 Ensayos Biológicos

Los compuestos de esta invención pueden ensayarse en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto que se necesita para tener un efecto farmacológico dado.

Actividad anti-malárica in vitro contra *Plasmodium falciparum*.

25 Ensayo de CI₅₀/ensayo de [³H]-Hipoxantina

I. Materiales

Parásito.

Cepas de *Plasmodium falciparum*.

Medio de cultivo.

30 El medio de cultivo comprendía RPMI 1640 con HEPES 25 mM, bicarbonato sódico y glutamina (GIBCO™ ref. cat.: 52400), suplementado con 10% de suero humano AB reunido (Irvine Scientific, ref cat.: 5009) y suplemento HT (hipoxantina 0,15 mM y timidina 24 pM), (GIBCO™ ref cat.: 41065). Los sueros humanos se descomplementaron 30 minutos a 56°C, se dividieron en alícuotas y se almacenaron congelados a -20°C hasta el uso en este medio de cultivo.

Este medio de cultivo ("medio completo") normalmente se preparó justo antes del uso y se precalentó a 37°C.

Glóbulos Rojos.

Se prepararon suspensiones de reserva de glóbulos rojos O+ a partir de
5 bolsas de sangre entera procedentes de donaciones de sangre incompletas, proporcionadas por la Cruz Roja española (<25 días después de la extracción). Esta "sangre entera" se dividió en alícuotas y se almacenaron a 4°C.

Para preparar glóbulos rojos para el ensayo, la sangre entera se centrifugó y se lavó 3 veces con RPMI sin suero. Se retiró la fase superior, que contenía
10 glóbulos blancos. Los glóbulos rojos lavados se mantuvieron como una suspensión al 50% en medio completo. Las células preparadas se almacenaron a 4°C y se emplearon en el ensayo en cualquier momento hasta 4 días después de la preparación.

II. Compuestos.

15 Preparación de Compuestos

Los compuestos de ensayo se disolvieron a 2 mg/ml en DMSO al 100% el día del ensayo. Cuando fue necesario, la disolución completa se consiguió por calentamiento suave (la mezcla se calentó a una temperatura <37°C) y sonicación (baño de sonicación).

20 Antes de añadir los compuestos de ensayo a los parásitos, el porcentaje de DMSO en la solución de compuesto se redujo por diluciones adicionales de la solución con medio de cultivo preparado de la misma manera que se ha descrito anteriormente para el medio completo, pero que no contenía hipoxantina. No se permitió que la concentración final de DMSO en las placas de ensayo excediera de
25 0,2%, de manera que no produjera ningún efecto indeseado detectable sobre el desarrollo del parásito. Para las determinaciones de CI_{50} , se prepararon 10 diluciones de 2 veces seriadas en medio completo en presencia de una cantidad constante de DMSO. Se registró cualquier signo evidente de insolubilidad de las soluciones de reserva en DMSO al 100% o precipitación cuando estas soluciones
30 se diluyeron en medio de ensayo.

III. Cultivo de *Plasmodium falciparum* (parásito)

Se mantuvieron cepas de *Plasmodium falciparum* en medio completo a un hematocrito de 5% en cultivo continuo usando un método adaptado del publicado por Trager y Jensen (1) y Traeger (2).

35 La parasitemia se calculó por recuento del porcentaje de eritrocitos

infectados con el parásito por microscopía óptica. Se fabricaron películas finas de sangre cada día desde el matraz de cultivo, se fijaron con metanol y se tiñeron durante 10 min. en Giemsa (Merck, cat. ref.: 1,09204) a 10% en agua tamponada de pH 7,2. Los portaobjetos de vidrio se observaron y se contaron con un
5 microscopio óptico (Nikon, Eclipse E200) equipado con un objetivo de inmersión en aceite de 100 aumentos.

El cultivo se mantuvo a un hematocrito de 5%, con un cambio diario de medio y se diluyó cuando la parasitemia había alcanzado aproximadamente 5%. La población de parásitos fue asincrónica, estaba compuesta por una proporción estable
10 ($\cong 70\%$) de trofozoítos jóvenes (formas de anillo) y mostró una velocidad regular de crecimiento de 3 a 3,5 veces el número inicial de parásitos diariamente.

El crecimiento se consiguió en matraces de cultivo (cuello inclinado, Corning) incubados a 37°C en una atmósfera de bajo contenido de oxígeno (5% de CO₂, 5% de O₂, 95% de N₂).

15 IV. Ensayo de CI₅₀

El ensayo de incorporación de [³H]-Hipoxantina se realizó usando un método adaptado a partir de Desjardins et al. (3). Los ensayos se realizaron en microplacas de fondo plano de 96 pocillos.

1. Se depositaron diluciones seriadas de los compuestos de ensayo (50 µl de una solución 5X/pocillo) por duplicado. En este ensayo se ensayaron los compuestos de la invención. Para cada ensayo, como compuestos de control se usaron Cloroquina y Atovaquona.
20

2. El inóculo se preparó como una suspensión de glóbulos rojos infectados por parásitos (PRBC) a 2,5% de hematocrito y 0,5% de parasitemia en medio de cultivo preparado de la misma manera que se ha descrito anteriormente para el medio completo, pero que no contenía hipoxantina.
25

3. Se añadió [³H]-Hipoxantina (Amersham Biosciences, ref. cat.: TRK74) extemporáneamente a la suspensión de inóculo a una concentración de 1 µCi/ml (que equivale a 0,25 µCi/pocillo). Se distribuyeron 200 µl de la suspensión resultante en cada pocillo (distinto del pocillo de control H12 descrito más adelante) que conducía a un volumen final de 250 µl por pocillo, a 2% de hematocrito y 0,5% de parasitemia/pocillo.
30

4. En cada placa, se reservaron 2 columnas para los pocillos de control:

- **Columna 11: Pocillos de control positivos:** PRBC con DMSO al 0,2% - (i) para
35 determinar el efecto del disolvente DMSO sobre el crecimiento del parásito (a una

concentración final de 0,2%) y (ii) para comparar con cultivos tratados con compuestos de ensayo.

- Columna 12 (que comprende los pocillos A12-H12):

A12-D12- **Pocillos de valor de fondo:** RBC no infectados - control blanco para
5 obtener la lectura de fondo a partir de RBC sin parásitos.

E12-G12- **Pocillos de efecto del disolvente:** PRBC sin DMSO - para determinar el efecto del disolvente DMSO sobre PRBC comparando estos pocillos con los pocillos de la columna 11.

H12-**Pocillo no radiactivo:** PRBC con hipoxantina fría - (i) para realizar una
10 película fina para determinar el índice de parasitemia después de la incubación por microscopía y (ii) asegurarse de que los parásitos han crecido de la manera apropiada durante el ensayo. (Se prepararon 200 µl de suspensión de inóculo como se ha descrito anteriormente (puntos 2 y 3) pero con hipoxantina no tritiada en lugar de [³H]-hipoxantina, y después se añadieron a este pocillo a un volumen final de
15 250 µl).

5. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37°C en una atmósfera de bajo contenido d oxígeno. Al final del ensayo, se preparó una película final con la muestra no radiactiva (pocillo H12) para un control visual del desarrollo de los parásitos. La incorporación se detuvo congelando las placas durante una noche a -
20 80°C.

6. El crecimiento se cuantificó midiendo el nivel de incorporación de [³H]-hipoxantina en el ácido nucleico del parásito. Después de descongelar las placas, se recogió el contenido de los pocillos en filtros de fibra de vidrio (Wallac, *ref. cat.*: 1450-421) con un recolector de células semiautomático (Harvester 96, TOMTEC).
25 Los filtros se secaron y se trataron con un escintilador Melton (Meltilex® A, PerkinElmer *ref. cat.*: 1450-441). La incorporación de radiactividad se midió con un contador β (Wallac Microbeta, PerkinElmer).

Los ensayos se repitieron al menos tres veces independientes.

V. Análisis de los datos

30 El valor de cada pocillo se corrigió restando el valor de fondo del valor absoluto. El efecto de fondo se calculó para cada placa con el valor medio en cpm de los pocillos de control no infectados.

Para cada concentración de un compuesto de ensayo dado, se calculó el valor medio (media) de las muestras duplicadas.

35 Para cada concentración de cada compuesto de ensayo, después se calculó

el porcentaje de inhibición por comparación con el valor obtenido a partir de un pocillo de control que contenía PRBC que se diluyó con DMSO para conseguir el mismo volumen de pocillo pero en ausencia de compuesto de ensayo. El pocillo de control usado aquí es el pocillo de la columna 11 descrita anteriormente (tomando un valor medio de todos los pocillos de la columna 11).

Los análisis de los datos se realizaron usando el software Excel y GraphPad Prism 3.0. Los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación típica de al menos 3 experimentos independientes realizados en diferentes días.

VI. Bibliografía

1. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. Science. 1976 Aug 20; 193 (4254): 673-5.
2. Trager W. Cultivation of malaria parasites. Methods Cell Biol. 1994; 45: 7-26.
3. Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. Antimicrob Agents Chemother 1979 Dec; 16 (6): 710-8.

Determinación de la solubilidad de los compuestos

I. Materiales

Compuestos

Se requería una cantidad de 3 mg de compuesto sólido con una pureza por LC-MS $\geq$ 95%. Esta cantidad se dividió entre 3 viales de vidrio diferentes (con un volumen de 1,8 ml cada uno), poniendo 1 mg de compuesto en cada uno.

Disolventes y tampones

Se usaron disolventes orgánicos de calidad HPLC. Se usó agua ultrapura (calidad Milli-Q). Los tampones se prepararon con agua ultrapura y se filtraron usando filtros de nylon de 0,45 μ . Las composiciones de cada disolvente empleado en este ensayo se describen más adelante (parte III).

II. Procedimientos.

1. Procedimiento para la determinación de la solubilidad aproximada:

- a) Se añadieron 100 μ l de disolvente a cada vial con una pipeta digital (Eppendorf Research pro).
- b) La mezcla posteriormente se sometió a agitación vorticial durante 1 min y se sonicó durante 5 minutos.
- c) Las etapas a) y b) se repitieron hasta que se alcanzó un volumen final de 1 ml en cada vial.
- d) Se usó un microscopio para examinar la muestra en cada vial.

e) La solubilidad del compuesto en cada muestra se calculó como $<$ la concentración final después de haber disuelto toda la muestra y $>$ la concentración antes de la última adición de disolvente.

f) La solubilidad del compuesto se calculó como el valor medio de las tres muestras de vial.

2. Determinación de la solubilidad de equilibrio (suponiendo que la estabilidad química en el disolvente deseado no supone un problema).

Para cada una de las tres muestras de viales preparadas como se ha descrito anteriormente, en las que se disolvió totalmente la cantidad de compuesto, posteriormente se realizó el siguiente procedimiento:

a) Al vial se le añadió una pequeña cantidad (aprox. 0,1 mg) de compuesto sólido adicional para mantener un exceso del compuesto en la mezcla en forma de sólido no disuelto.

b) Las muestras se agitaron magnéticamente durante 24 h. Cuando fue necesario, se añadió más compuesto sólido (0,1 mg) para mantener el exceso y después las muestras se agitaron de nuevo.

c) Después, las muestras se filtraron (filtros de nylon Millipore Millex 0,2 μ m) y se tomaron tres alícuotas (una de cada uno de los tres viales) y se analizaron por LC-MS.

d) El pH de la solución final en cada muestra se midió con un medidor de pH (WTW pH330i y un electrodo de pH Sentix41).

3. Ensayo LC-MS para la cuantificación analítica

Todas las alícuotas filtradas se analizaron por LC-MS. El análisis se realizó con una columna Luna 5 μ C18(2) de 4,6 x 150 mm, usando un instrumento de HPLC HP1100 conectado con un espectrómetro de MS Waters ZMD-2000. La concentración de la muestra final como se ha preparado anteriormente se calculó a partir de la de una curva de calibración de referencia obtenida a partir de diluciones seriadas de una solución 2 mM del compuesto en investigación en solución de reserva de DMSO (Aldrich ref. cat.: 27685-5).

4. Análisis de los datos

El análisis de todos los datos de LC-MS se realizó con el software MassLynx 3.4. El análisis estadístico y gráfico de los datos se realizó usando Microsoft Excel. La concentración (μ M) y la solubilidad (μ g/ml) para cada compuesto se calculó usando las áreas de los picos de la muestra y las de la curva de calibración.

III. Composiciones de los disolventes usados en estos ensayos.

A) FaSSIF es un disolvente que simula el estado en ayunas del fluido intestinal. (FaSSIF: siglas de fluido intestinal simulado en estado en ayunas en ingles). Su composición es como se proporciona en la siguiente tabla.

Composición of FaSSIF y el tampón de pH 6,8 usado en FaSSIF

Composición de FaSSIF		
	Concentración	Cantidad por 100 ml
Taurocolato Na	5 mM	269 mg
Lecitina	1,5 mM	114 mg
Tampón pH 6,8	Cs	Cs hasta 100 ml
Composición de Tampón de pH 6,8		
	Concentración	Cantidad por l
KH ₂ PO ₄	0,029 M	3,947 g
KCl	0,22 M	16,401 g
NaOH	Cs hasta pH 6,8	
Agua	N/A	Cs hasta 1 l

5

Procedimiento de Preparación de FaSSIF.

1. Preparación de 1 l de solución tampón pH 6,8

- 1.a. Se disolvieron 3,947 g de fosfato potásico y 16,401 g de cloruro potásico en aproximadamente 900 ml de agua.
- 10 1.b. El pH se ajustó a 6,8 por medio de la adición lenta de hidróxido sódico 0,1 N (Scharlau SO 0441010C) con agitación magnética.
- 1.c. La mezcla se diluyó hasta un volumen de 1000 ml con agua.

2. Preparación de 100 ml de FaSSIF

- 15 2.a. Se disolvieron 269 mg de taurocolato Na (Aldrich T-4009) en aproximadamente 80 ml de tampón de pH 6,8.
- 2.b. Se disolvieron 114 mg de lecitina (Sigma P-7318) en esta solución de taurocolato Na/tampón (esto se hizo con una bolsa de manipulación con guantes rellena de nitrógeno).
- 20 2.c. La mezcla resultante se diluyó hasta un volumen de 100 ml con más tampón de pH 6,8.
- 2.d. La solución final se cubrió con una capa de nitrógeno o un gas inerte alternativo. El frasco se cerró herméticamente con parafilm y se almacenó a 4°C.

B) FeSSIF es un disolvente que simula el estado posprandial del fluido intestinal.

(FeSSIF: siglas en inglés de fluido intestinal simulado en estado posprandial). Su composición es la proporcionada en la siguiente tabla.

Composición de FeSSIF y el tampón de pH 5,0 usado en FeSSIF

Composición de FeSSIF		
	Concentración	Cantidad por 100 ml
Taurocolato Na	15 mM	806,5 mg
Lecitina	3,8 mM	288 mg
Tampón de pH 5,0	Cs	Cs hasta 100 ml
Composición de tampón de pH 5,0		
	Concentración	Cantidad por l
Ácido acético glacial	0,137 M	8,250 ml
KCl	0,20 M	15,2 g
NaOH	Cs hasta pH 5,0	
Agua	N/A	Cs hasta 1 l

Bibliografía: Galia, Nicolaidis, Horter, Lobenberg, Reppas, y Dressman -
5 Pharmaceutical Research, Vol. 15, Nº 5, 1998

Procedimiento de Preparación de FeSSIF.

1. Preparar 1 l de solución tampón de pH 5

- 1.a. Se disolvieron 15,2 g de cloruro potásico y 8,25 ml de ácido acético glacial en aproximadamente 900 ml de agua.
- 10 1.b. El pH se ajustó a 5 por medio de la adición lenta de NaOH 0,1 N (Scharlau SO 0441010C) con agitación magnética.
- 1.c. La mezcla se diluyó hasta un volumen de 1000 ml con agua.

2. Preparación de 100 ml de FeSSIF

- 2.a. Se disolvieron 806,5 mg de taurocolato Na (Aldrich T-4009) en 80 ml de
15 tampón de pH 5.
- 2.b. Se disolvieron 288 mg de lecitina (Sigma P-7318) en esta solución de taurocolato Na/tampón (realizada con una bolsa de manipulación con guantes rellena con nitrógeno).
- 2.c. La solución resultante se diluyó hasta un volumen de 100 ml con tampón de
20 pH 5.
- 2.d. La solución final se cubrió con una capa de nitrógeno o un gas inerte alternativo. El frasco se cerró herméticamente con parafilm y se almacenó a 4°C.

C) La solubilidad a pH 7,4 se determinó en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Fluka ref. cat.: 79383)

D) La solubilidad a pH 1,0 se determinó en solución de HCl 0,1 N (Scharlau AL0744010C)

E) La solubilidad a pH 4,5 se determinó en solución de citrato sódico 0,5 M. (Aldrich 25,127-5)

5 **Resultados de ensayo de actividad in vitro y de los ensayos de determinación de la solubilidad**

Ensayo in vitro

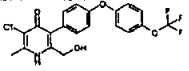
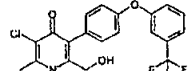
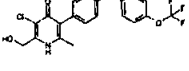
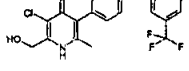
Se descubrió que todos los ejemplos de la presente invención (Ejemplos 1-8) descritos anteriormente en este documento tenían un valor de Cl_{50} menor de 75 ng/ml.

Ensayos de determinación de la solubilidad

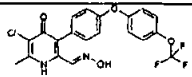
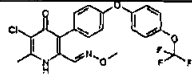
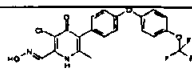
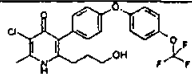
La solubilidad de todos los ejemplos de la presente invención (Ejemplos 1-8) se ensayó en cada uno de los dos disolventes FaSSIF y FeSSIF. Los datos se muestran en la siguiente tabla.

15

Tabla de Solubilidad

Estructura	Ejemplo	Solubilidad en FaSSIF μg/ml	Solubilidad en FeSSIF μg/ml
	1	**	***
	2	**	**
	3	***	****
	4	**	****

- 63 -

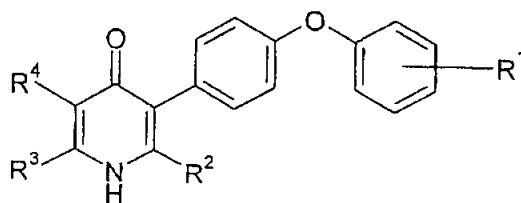
	5	***	****
	6	***	****
	7	**	***
	8	****	****

Claves de la tablaS = solubilidad en $\mu\text{g/ml}$

	S<1	*
5	1<S<5	**
	5<S<10	***
	10<S<50	****

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

- 5 en la que:

R¹ representa halo, CF₃ u OCF₃;

R⁴ representa halo;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa -(CH₂)_nOH o -HC=N-

OR⁵;

- 10 R⁵ representa H o alquilo C₁₋₄;

n representa 1-4;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de
15 acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R¹ representa Br, Cl, F, CF₃ u OCF₃.

3. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de
acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en el que R⁴ representa Br o
20 Cl.

4. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de
acuerdo con cualquier Reivindicación anterior, en el que uno de R² y R³ representa
metilo y el otro representa -(CH₂)_nOH, donde n representa 1-4.

- 25 5. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de
acuerdo con cualquier Reivindicación anterior, en el que R³ representa metilo y R²
representa -(CH₂)_nOH, donde n representa 1-4.

6. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de

acuerdo con cualquier Reivindicación anterior, en el que R⁵ representa H o metilo.

7. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier Reivindicación anterior, en el que n representa 1 ó 3.

5

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose el compuesto entre el grupo que consiste en:

- 3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-
 10 4(1H)-pirimidinona;
 3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-
 4(1H)-pirimidinona;
 3-cloro-2-(hidroximetil)-6-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-
 4(1H)-pirimidinona;
 15 3-cloro-2-(hidroximetil)-y-metil-5-(4-({3-(trifluorometil)fenil}oxi)fenil)-4(1H)-
 piridinona;
 5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-
 piridinacarbaldéhidó oxima;
 5-Cloro-6-metil-4-oxo-3-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-2-
 20 piridinacarbaldéhidó-O-metiloxima;
 3-cloro-6-metil-4-oxo-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-1,4-dihidro-
 piridinacarbaldéhidó oxima; y
 3-cloro-6-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-
 4(1H)-piridinona.

25

9. Un compuesto que es:

3-Cloro-6-(hidroximetil)-2-metil-5-[4-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)fenil]-
 4(1H)-piridinona.

30 10. Un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 para uso en terapia médica.

11. Uso de un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del
 35 mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 en la

preparación de un medicamento para el tratamiento de la malaria.

12. Uso como en la Reivindicación 11, donde la malaria está provocada por una infección con *Plasmodium falciparum*.

5

13. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece malaria que comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de al menos un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

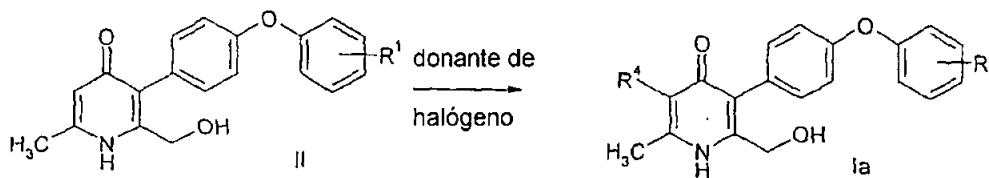
10

14. Un método de acuerdo con la Reivindicación 13, en el que la malaria está provocada por una infección con *Plasmodium falciparum*.

15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

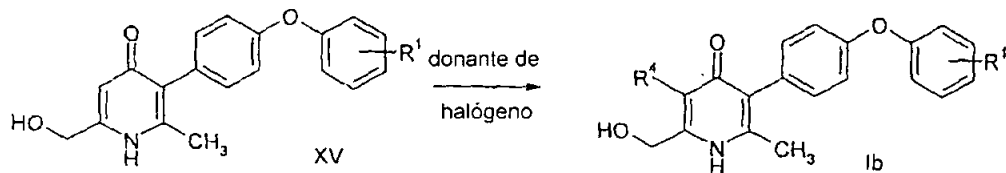
16. Un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:

(A) Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II, en la que R¹ representa halo, CF₃ u OCF₃, con un donante de halógeno;



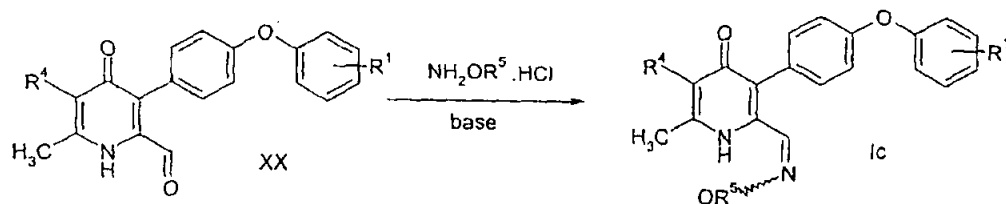
o

25 (B) Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XV, en la que R¹ representa flúor, cloro, CF₃ u OCF₃, con un donante de halógeno;



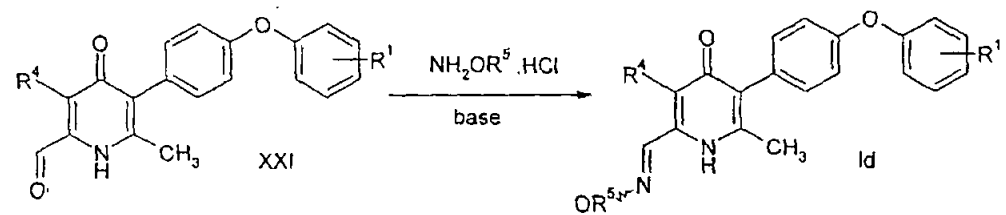
o

- (C) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XX, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , y R^4 representa halo, con $NH_2OR^5 \cdot HCl$, donde R^5 representa H o alquilo C_{1-3} , en presencia de una base adecuada;



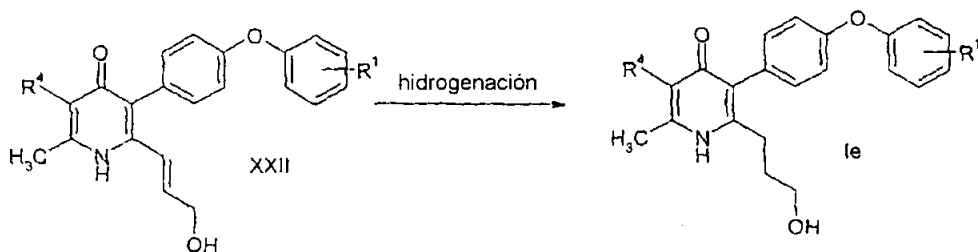
o

- (D) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XXI, en la que R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 , y R^4 representa halo, con $NH_2OR^5 \cdot HCl$, donde R^5 representa H o alquilo C_{1-3} , en presencia de una base adecuada;

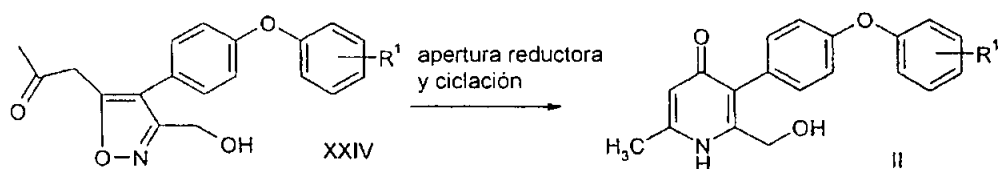


o

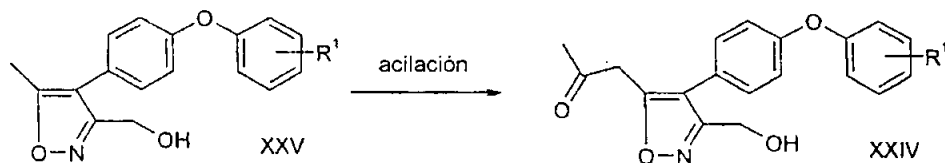
- (E) someter un compuesto de Fórmula XXII, en la que R^1 representa flúor, cloro, CF_3 u OCF_3 , y R^4 representa halógeno; a una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado.



17. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II, en el que R¹ representa halo, CF₃ u OCF₃, por apertura reductora de un compuesto de Fórmula XXIV, seguido de ciclación de la enamina intermedia en condiciones adecuadas.

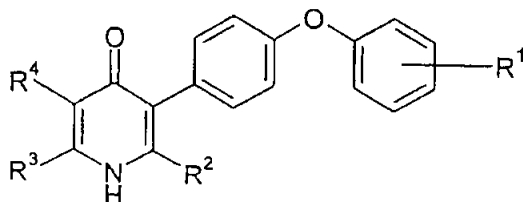


18. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 17, en el que el compuesto de Fórmula XXIV se prepara por acilación de un compuesto de Fórmula XXV.



RESUMEN

Se proporcionan derivados de 4-piridona (4-piridinona) de Fórmula I



I

- 5 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para su preparación, formulaciones farmacéuticas de los mismos y su uso en quimioterapia de ciertas infecciones parasitarias tales como malaria.

NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a su uso en quimioterapia. Más específicamente, esta invención se refiere a ciertos derivados de 4-piridona (4-piridinona), a procedimientos para su preparación, a formulaciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en quimioterapia de ciertas infecciones parasitarias tales como malaria, y en particular infección
10 por *Plasmodium falciparum*.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las infecciones parasitarias por protozoos son responsables de
15 una gran diversidad de enfermedades de importancia médica y veterinaria, incluyendo malaria en seres humanos y diversas coccidiosis en pájaros, peces y mamíferos. Muchas de estas enfermedades son potencialmente letales para el hospedador y provocan pérdidas económicas considerables en la agricultura animal, tales como especies de *Eimeria*, *Theileria*, *Babesia*,
20 *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* (tal como *Toxoplasma brucei*, Enfermedad Africana del Sueño y *Toxoplasma cruzi*, Enfermedad de Chagas) y *Plasmodium* (tal como *Plasmodium falciparum*) y la Mastigofora tal como especies de *Leishmania* (tal como *Leishmania donovani*). Otro organismo

parasitario de interés creciente es *Pneumocystis carinii*, que normalmente puede provocar neumonía fatal en hospedadores inmunodeficientes o inmunocomprometidos, incluyendo los que están infectados con VIH.

La malaria es uno de los principales problemas de enfermedad
5 del mundo en vías de desarrollo. El parásito que provoca la malaria más virulento en los seres humanos es el parásito *Plasmodium falciparum*, que es la causa de cientos de millones de casos de malaria al año, y se cree que provoca más de 1 millón de muertes al año, Breman, J. G., et al., (2001) Am. Trop. Med. Hyg. 64, 1-11. Un problema encontrado en el tratamiento de la
10 malaria es el aumento de la resistencia del parásito a los fármacos disponibles. De esta manera, existe una necesidad de desarrollar nuevos fármacos antimalaria.

En la patente de Estados Unidos N° 3.206.358 se describe un grupo de derivados de 3,5-dihalo-2,6-dialquil-4-piridinol (la forma tautomérica
15 de 4-piridonas) que tiene actividad anticoccidial.

La Solicitud de Patente Europea N° 123239 describe combinaciones de los derivados de 4-piridinol mencionados anteriormente con naftoquinonas antiprotozoarias, por ejemplo naftoquinonas antimalaria, en una relación de potenciación.

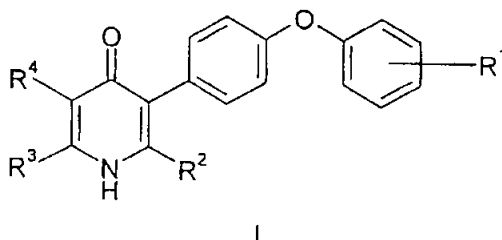
20 La Solicitud de Patente PCT N° WO 91/13873 A1 describe una clase de derivados de 4-piridona que muestran actividad contra protozoos, en particular contra el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*, y especies de *Eimeria* así como el organismo parasitario *Pneumocystis carinii*. Se ha

descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención, muestran propiedades mejoradas sobre los compuestos descritos específicamente en el documento WO 91/13873 A1.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de Fórmula I



10 en la que: R^1 representa halo, CF_3 u OCF_3 ; R^4 representa halo; uno de R^2 y R^3 representa metilo y el otro representa $-(CH_2)_nOH$ o $-HC=N-OR^5$; R^5 representa H o alquilo C_{1-4} ; n representa 1-4; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2.- El compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 representa Br, Cl, F, CF_3 u OCF_3 .

3.- El compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque R^4 representa Br o Cl.

20 4.- El compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque uno de R^2 y R^3 representa metilo y el otro representa $-(CH_2)_nOH$, donde n representa 1-4.

5.- El compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque R^3 representa metilo y R^2 representa $-(CH_2)_nOH$, donde n representa 1-4.

5 6.- El compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque R^5 representa H o metilo.

GlaxoSmithKline
PATENT COOPERATION TREATY
Received BRENTFORD

10 APR 2008

From the
 INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

SARDHARWALA, Fatema et al.
 GLAXO GROUP LIMITED
 GlaxoSmithKline
 Corporate Intellectual Property
 980 Great West Road (CN925.1)
 Brentford, Middlesex TW8 9GS
 GRANDE BRETAGNE

ATTY:	FES	ALIAS:	88
IPM (W/A)	ON	UPDATED ON:	
ATTY CHECKED/FILE	FES		

**NOTIFICATION OF RECEIPT
 OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
 PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY**

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
 and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing (day/month/year) **08-04-2008**

Applicant's or agent's file reference
 xxx **PB61945**

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2007/055188

International filing date (day/month/year)

29 May 2007 (29-05-2007)

Priority date (day/month/year)

31 May 2006 (31-05-2006)

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED et al et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

31 March 2008 (31-03-2008)

ok 22 month date

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)). *ok FES*
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☒ **ATTENTION:** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the acts for entry into the national phase must therefore be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices). However, in respect of some other Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

ok

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

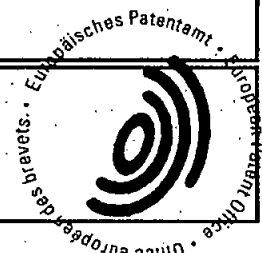
4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. (+49-89) 2399-0
 Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

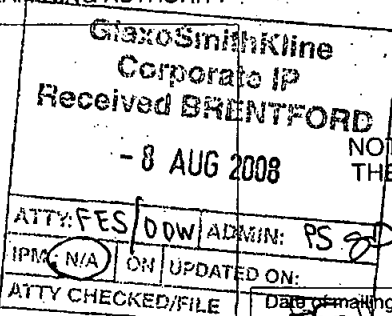
Cardenas, Claudette
 Tel: (+31-70)340-3370



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: GLAXO GROUP LIMITED GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property 980 Great West Road (CN925.1) Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE				NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)	
		ATTY: FES/DDW/ADMIN: PS IPM: N/A ON UPDATED ON: ATTY CHECKED/FILE		Date of mailing (day/month/year) 31.07.2008	
Applicant's or agent's file reference xxx PB61945			IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP2007/055188		International filing date (day/month/year) 29.05.2007		Priority date (day/month/year) 31.05.2006	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al					

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Cardenas, Claudette Tel. +31 70 340-3370	
---	--	--	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference xxx	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2007/055188	International filing date (day/month/year) 29.05.2007	Priority date (day/month/year) 31.05.2006
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/68		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2008-03-31	Date of completion of this report 31.07.2008	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV, Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer van Laren, Martijn Telephone No. +31 70 340-9525 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

147
International application No.
PCT/EP2007/055188

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

2-54	as originally filed
1	as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

Claims, Numbers

7-18	as originally filed
1-6	as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☒ the description, pages 1.
 - ☒ the claims, Nos. 1-6
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

148
International application No.
PCT/EP2007/055188

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 13 and 14 (w.r.t. Industrial Applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 and 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/055188

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	=
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12,15-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/055188

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 13 and 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 447 164 (WELLCOME FOUND [GB]) 18 September 1991 (1991-09-18)

3. The subject-matter of the present claims 1-18 is not disclosed in the prior art and therefore novel (Article 33(2) PCT).

4. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

4.1. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (see the Search Report): Compounds falling under the scope of Formula I wherein both R^2 and R^3 are methyl and that are useful for the treatment of malaria.

4.2. The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known in D1 in that: Only one of R^2 and R^3 is methyl and that the other one is either $C_{1-4}alkylOH$ or $-HC=NOR^5$.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/055188

4.3. The compounds of the present application have an improved aqueous solubility as compared to the compounds of the closest prior art. In the light of this special technical effect of the compounds of the present application, the problem to be solved by the present invention is: The provision of compounds having an improved aqueous solubility useful for the treatment of malaria.

4.4. The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons. It is general knowledge in the technical field that substituting an alkyl group in a compound with an hydroxy group greatly enhances the aqueous solubility of that compound. Hence, the person skilled in the art would, when confronted with the problem as posed above and starting from the closest prior art, consider it routine experimentation to, for instance, replace one of the methyl groups by a hydroxymethyl group, and therefore would consider the subject-matter of the present application.

NO!

4.5. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of independent claims 10, 11, 13, 15-17 and dependent claims 2-9, 12, 14 and 18, which are therefore also not inventive.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5. The term "pharmaceutically acceptable derivatives" used in claims 1-8, 10, 11, 13, 15 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

02.04.2008

FIELD OF THE INVENTION

(87)

5 The invention relates to heterocyclic compounds and their use in chemotherapy. More specifically, this invention is concerned with certain 4-pyridone (4-pyridinone) derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical formulations thereof and their use in chemotherapy of certain parasitic infections such as malaria, and in particular infection by *Plasmodium falciparum*.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Parasitic protozoal infections are responsible for a wide variety of diseases of medical and veterinary importance, including malaria in man and various coccidiosis in birds, fish and mammals. Many of the diseases are life-threatening to the host and cause considerable economic loss in animal husbandry, such as species of *Eimeria*, *Theileria*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* (such as *Toxoplasma brucei*, African sleeping sickness and
15 *Toxoplasma cruzi*, Chagas disease) and *Plasmodium* (such as *Plasmodium falciparum*), and the Mastigophora such as species of *Leishmania* (such as *Leishmania donovani*). Another parasitic organism of increasing concern is *Pneumocystis carinii*, which can cause an often fatal pneumonia in immunodeficient or immunocompromised hosts, including those infected with HIV.

20 Malaria is one of the major disease problems of the developing world. The most virulent malaria-causing parasite in humans is the parasite *Plasmodium falciparum*, which is the cause of hundreds of millions of cases of malaria per annum, and is thought to cause over 1 million deaths each year, Breman, J. G., et al., (2001) Am. Trop. Med. Hyg. 64, 1-11.
25 One problem encountered in the treatment of malaria is the build-up of resistance by the parasite to available drugs. Thus, there is a need to develop new antimalarial drugs.

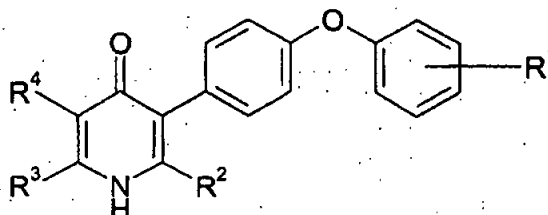
A group of 3,5-dihalo-2,6-dialkyl-4-pyridinol derivatives (the tautomeric form of 4-pyridones) is described in US patent No. 3,206,358 as having anticoccidial activity.

30 European Patent Application No. 123239 discloses combinations of the aforementioned 4-pyridinol derivatives with antiprotozoal naphthoquinones, e.g. antimalarial naphthoquinones, in a potentiating ratio.

35 PCT Patent Application No. WO 91/13873 A1 discloses a class of 4-pyridone derivatives which exhibit activity against protozoa, in particular against the malarial parasite *Plasmodium falciparum*, and species of *Eimeria* as well as the parasitic organism *Pneumocystis carinii*. It has been found that compounds according to the present invention exhibit improved properties over those compounds specifically disclosed in WO 91/13873
40 A1.

Claims

1. A compound of Formula I:



EPO - DG 1

02.04.2008

(87)

Wherein:

R¹ represents halo, CF₃ or OCF₃;

R⁴ represents halo;

One of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH or -HC=N-OR⁵;

R⁵ represents H or -C₁-C₄alkyl;

n represents 1-4;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

2. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to claim 1 wherein R¹ represents Br, Cl, F, CF₃ or OCF₃.

3. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to claim 1 or claim 2 wherein R⁴ represents Br or Cl.

4. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein one of R² and R³ represents methyl and the other represents -(CH₂)_nOH, wherein n represents 1-4.

5. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein R³ represents methyl and R² represents -(CH₂)_nOH, wherein n represents 1-4.

6. A compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any preceding claim wherein R⁵ represents H or methyl.

154

Corporate Intellectual Property

By Fax & Airmail 00 31 70 340 3016

International Searching Authority
European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
The Netherlands



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Services Unlimited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Tel: +44 (0)20 8047 5090
www.gsk.com

31 March 2008

Direct tel: +44(0)20 8047 4476

Direct fax: +44 (0)20 8047 6894

Our ref.: FES/PB61945/WO

Dear Sirs,

Re: International Application No. PCT/EP2007/055158
Glaxo Group Limited

We refer to the International Search Report and first written opinion of the International Search Authority, issued 26 September 2007 (and a corrected version issued on 18 October 2007), response to which is due 31 March 2008 (the latest of 3 months from the date of mailing and 22 months from priority). The applicant hereby confirms that it considers the EPO to be the International Preliminary Examination Authority. Accordingly, enclosed herewith please find the PCT Demand for International Preliminary Examination (Form PCT/IPEA/401) together with a Fee sheet authorising deduction of the fee of EUR 1716 from deposit account number 28050015. You are hereby authorised to deduct any deficiency from the same account.

Amendments to claims and description under Article 34(2)(b) PCT

Claims

We enclose herewith a revised claims page 55 (showing claims 1-6), provided both in manuscript showing the amendments and in typescript, to replace claims page 55 presently on file. The following amendments have been made:

1. The definition of n in claim 1 has been amended to read:

"n represents 1-4"

Basis for this amendment can be found on page 2, line 22 of the application as filed.

2. The definition of R⁵ in claim 1 has been amended to read:

"R⁵ represents H or -C₁-C₄alkyl".

Basis for this amendment can be found on page 2, line 20 of the application as filed.

The effect of the above amendments is that claim 1 has been brought into accordance with the statement of invention on page 2, lines 9-24 of the application as filed.

Description

We enclose herewith revised page 1 of the description, provided both in manuscript showing the amendment and in typescript, to replace page 1 presently on file. The wording between

Registered in England & Wales
No. 0347215

Registered office
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS

105

commas on lines 39-40, namely "generically disclosed.....pattern" has been deleted, because it erroneously states that the compounds of the present invention are disclosed in WO 91/13873 A1. The document WO 91/13873 A1 corresponds to D1 (EP-A-0 447 164) as cited by the Examiner. As acknowledged by the Examiner in Item 3 of the written opinion, the claimed subject matter is not disclosed in the cited art.

It is submitted that the revisions to the claims and description as detailed hereinabove either find basis in the application as filed or they are otherwise allowable, hence they do not contain subject matter which extends beyond the content of the application as filed, in accordance with Article 34(2)(b) PCT.

Novelty

The applicant is pleased to note that the Examiner has acknowledged in Item 3 of the written opinion that claims 1-13 as filed are novel over the cited art D1 (EP-A-0 447 164), because the subject matter is not disclosed therein. Revised claim 1 enclosed herewith is also not disclosed in D1, and therefore remains novel over D1.

Inventive step

The Examiner has asserted in Item 4 of the written opinion that the claimed invention (claims 1-13) lacks inventive step. However, the applicant submits that the invention is inventive over the disclosure of D1, for the reasons provided hereinbelow.

Claim 1

Claim 1 is directed to 4-pyridinone derivatives which possess substituents R^2 and R^3 on the pyridinone ring. One of R^2 and R^3 represents methyl and the other represents $-(CH_2)_nOH$ or $-HC=N-OR^5$.

Document D1 discloses certain 4-pyridinone derivatives (see Formula I on page 2, line 20 to page 3 line 30) in which substituents at positions equivalent to R^2 and R^3 (in D1 they are labelled R^3 and R^4) are selected from hydrogen, halogen, or $C_{1-6}alkyl$. In the preferred embodiment on page 7 of D1, the two relevant groups (R^3 and R^4) are defined as $C_{1-4}alkyl$. Also, as identified by the Examiner, all of the Examples of D1 possess methyl groups at both of these positions.

The difference between the compounds of claim 1 of the present invention and the disclosure of D1 is that in all exemplified compounds of D1, both R^2 and R^3 groups are methyl, whereas in claim 1 of the present invention, one is methyl and the other is $-(CH_2)_nOH$ or $-HC=N-OR^5$.

The technical effect of this difference is that the compounds of claim 1 of the present invention are more soluble in the solvents FaSSIF and FeSSIF than those of D1. (These solvents simulate intestinal fluid and are described on pages 50-52 of the present application). Enclosed herewith is the Solubility Table of page 53 of the present application, with the addition of two comparator compounds from D1, namely Examples 15 and 42a. These compounds differ from the scope of claim 1 (and each of Examples 1-8 of the present invention) in that they possess a methyl group in both of positions R^2 and R^3 . All of the exemplified compounds of the present invention clearly have an improved solubility in FaSSIF, or in both FaSSIF and FeSSIF over the comparator compounds. Improved solubility is related to an improved pharmacokinetic profile, in particular improved bioavailability of the compounds.

The comparator compounds are found to have an IC_{50} value of less than 75 ng/ml when tested in the *in vitro* anti-malarial activity assay detailed on pages 45-49 of the present application. That is, the activity of the compounds of the present invention (see page 52, lines 31-32) is in the same range as the prior art compounds.

In light of the above, the technical problem to be solved can be expressed as "the provision of compounds which have an improved bioavailability as compared with those of D1, whilst maintaining the same high potency in the *in vitro* anti-malarial activity assay".

Starting from D1, a person skilled in the art wishing to improve the bioavailability whilst maintaining potency of the compounds would have a selection of compounds to choose from as his starting point. There are many Examples in D1 which fall in the preferred embodiment of D1 (on page 7 of D1), and the skilled person could choose any of them as his starting point. Even if the skilled person were to choose the specific Examples 15 and 42a to start from, he would need to decide which measures he would take to improve bioavailability. He would know that one way he might improve bioavailability is to find a way of increasing the solubility of the compounds. There are a number of ways to increase solubility, for example by making a salt of the compound or by modifying the structure, e.g. by adding a polar group to the molecule. If he were to choose to modify the structure to improve solubility, there are many positions in the molecule which he might choose to modify. There is nothing in D1 to suggest modification specifically at the R^3/R^4 positions over any other positions; in fact the skilled person would probably start modification at a position other than R^3/R^4 because all exemplified compounds in D1 possess two methyl groups at R^3 and R^4 . Even if the skilled person were to start by modifying these positions, he would then need to decide which specific polar groups he would put there. There is nothing in D1 to lead him to use the specific polar groups $-(CH_2)_nOH$ or $-HC=N-OR^5$ at one of these positions. The broadest general formula in D1 (page 3, lines 25-26) defines R^3 and R^4 as being selected from hydrogen, halogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms, which groups are not analogous in structure to the groups used in the present invention. Furthermore, the skilled person could not predict that replacement of one of the R^3 or R^4 groups with one of the specific polar groups of the present invention would lead to compounds wherein the potency is maintained.

In view of the above discussion, it is submitted that claim 1 of the present invention possesses an inventive step over the disclosure of D1.

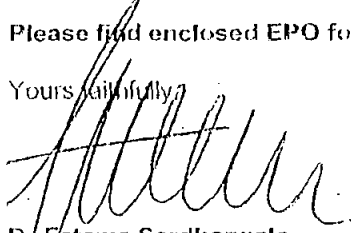
Claims 2-18

Since claim 1 is inventive over D1, it follows that claims 2-9, which are dependent on claim 1, medical use claims 10-12, method of treatment claims 13-14, composition claims 14 and 15 and process claims 1-16, which all refer to the compounds of claim 1, compounds of Formula I, or fall in the scope of claim 1, also possess an inventive step over D1, in accordance with the EPO Guidelines for Examination C IV 11.12 (December 2007 version).

This overcomes the Examiner's objection in Item 4 of the written opinion.

Please find enclosed EPO form 1037 to serve as acknowledgement of receipt.

Yours faithfully,


Dr. Fatema Sardharwala
Authorised Representative

Enc. Form 1037, Demand, Fee sheet

Revised claims page 55 in manuscript and typescript

Revised description page 1 in manuscript and typescript

Solubility table including two prior art compounds

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/68 A61K31/44 A61P33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 447 164 A (WELLCOME FOUND [GB]) 18 September 1991 (1991-09-18) cited in the application abstract; claims 1-18; examples 2,3,5,14,15,39,42,89,90,94 & WO 91/13873 A (WELLCOME FOUND [GB]) 19 September 1991 (1991-09-19) -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2007

Date of mailing of the international search report

26/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055188

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

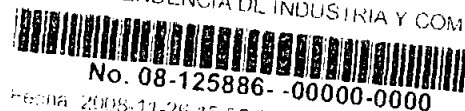
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055188

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0447164	A	18-09-1991	AP 271 A	24-06-1993
			AU 7454891 A	10-10-1991
			CA 2078147 A1	13-09-1991
			CS 9100635 A2	17-12-1991
			FI 924071 A	11-09-1992
			WO 9113873 A1	19-09-1991
			HU 68035 A2	29-05-1995
			IE 910790 A1	25-09-1991
			IL 97501 A	15-03-1995
			JP 5504961 T	29-07-1993
			NZ 237377 A	26-10-1993
			OA 9684 A	15-05-1993
			PT 97002 A	29-11-1991
			ZA 9101791 A	25-11-1992
WO 9113873	A	19-09-1991	AP 271 A	24-06-1993
			AU 7454891 A	10-10-1991
			CA 2078147 A1	13-09-1991
			CS 9100635 A2	17-12-1991
			EP 0447164 A1	18-09-1991
			FI 924071 A	11-09-1992
			HU 68035 A2	29-05-1995
			IE 910790 A1	25-09-1991
			IL 97501 A	15-03-1995
			JP 5504961 T	29-07-1993
			NZ 237377 A	26-10-1993
			OA 9684 A	15-05-1993
			PT 97002 A	29-11-1991
			ZA 9101791 A	25-11-1992



Fecha: 2008-11-26 15:55:00 Dep: 2020 NULCREACIONE
 Tra: 11 PATENTILYU Evt: 379 FASE NACIONALIZ
 Act: 411 PRESENTACION Fotos: 159

ocio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Gandía Rodríguez
Firma Responsable

Fecha NOV. 26. 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia